Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Untersuchungen über den Wert verschiedener Reflektometer in der Diabetes-Selbstkontrolle

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christina Wintermantel
aus Schwenningen am Neckar

1985

Aus der Abteilung Innere Medizin IV
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. M. Eggstein
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Untersuchungen über den Wert verschiedener Reflektometer in der Diabetes-Selbstkontrolle

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der Medizinischen Fakultät (Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Christina Wintermantel
aus Schwenningen am Neckar

1985

Dekan: Professor Dr. W. Schulte
1. Berichterstatter: Professor Dr. R.-M. Schmülling
2. Berichterstatter: Professor Dr. F. Seif

- INHALTSVERZEICHNIS -

EINLEITUNG . . . . . .

VERSUCHSBESCHREIBUNG

A. Glucose-meter . . . . . .

1. Beschreibung von Gerät und Arbeitsmaterialien . .
a. Glucose-meter
b. Teststreifen Dextrostix
c. Dextro-Chek Kalibrier- und Kontrollösung
d. Referenzmethode Glucose-Dehydrogenase (Gluc-DH)

2. Arbeitsvorschrift . . . . . .

3. Untersuchungsgut und Methodik . . . . . .
a. Präzision in der Serie
b. Präzision von Tag zu Tag
c. Richtigkeit
d. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut
e. Änderung der abgelesenen Glucosekonzentrationen in Abhängigkeit von der Meßintervallzeit

4. Ergebnisse . . . . . .

B. Glucomat P . . . . . .

1. Beschreibung von Gerät und Teststreifen . . . . . .
a. Glucomat P
b. Teststreifen Pharmacia Glucose-Test

2. Arbeitsvorschrift . . . . . .

3. Untersuchungsgut und Methodik . . . . . .
a. Präzision in der Serie
b. Präzision von Tag zu Tag
c. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut
d. Abhängigkeit des Ergebnisses von der Meßintervallzeit
e. Variation der Kontaktzeit

4. Ergebnisse . . . . . .

C. Dextrometer 26

1. Beschreibung von Gerät und Teststreifen 26
a. Dextrometer
b. Teststreifen

2. Arbeitsvorschrift 27

3. Untersuchungsgut und Methodik 28
a. Präzision in der Serie
b. Präzision von Tag zu Tag
c. Richtigkeit
d. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut
e. Einfluß eines verschmutzten Meßfeldes bei Dextrometer
f. Variation der Kontaktzeit
g. Änderung der abgelesenen Glucosekonzentration in Abhängigkeit von der Meßintervallzeit
h. Verfälschung des Ergebnisses durch Arbeiten mit ungewaschenen Händen ("Fruchtfinger")

4. Ergebnisse 30

D. Haemo-glukotest 20-800 38

1. Beschreibung des Teststreifens 38

2. Arbeitsvorschrift 39

3. Untersuchungsgut und Methodik 39

4. Ergebnisse 39

DISKUSSION

A. Vergleich der Ergebnisse . . . 42

1. Präzision 42
2. Richtigkeit 44
3. Korrelation mit der Referenzmethode 45

B. Praktikabilität 53

C. Einflußgrößen und Störfaktoren 57

1. Blutprobe 58
a. Hämatokrit
b. Plasmaproteine
c. Bilirubin
d. Glutathion
e. Harnsäure
f. Kreatinin
g. Ascorbinsäure
h. Pharmaka
i. Hämolysehemmer und Antikoagulantien

2. Blutentnahme 62
a. Arbeiten mit ungewaschenen Händen
b. Verwendung des ersten Tropfens nach dem Einstich
c. Drücken oder Massieren des Gewebes

3. Ausführung des Tests 63
a. Beschichten
b. Kontaktzeit
c. Entfernen des Probenmaterials
d. Meßintervallzeit
e. Temperatur

4. Teststreifen 68
a. Alter
b. Reaktivität
c. Breite

5. Gerät 70
a. Eichung
b. Ladung
c. Verschmutzung des Sichtfensters bei Dextrometer
d. Stoppuhr bei Glucose-meter

D. Einsatz von Reflektometern 72

E. Diabetes - S e l b s t k o n t r o l l e und der Stellenwert von Reflektometern und Teststreifen zur Blutzuckerbestimmung . . . . . .

1. Ziele der Selbstkontrolle . . . . . .

2. Anforderungen an ein Selbstkontrollsystem, Methoden der Selbstkontrolle . . . . . .

3. Urinzuckeruntersuchung . . . . . .

4. Blutzuckerselbstkontrolle . . . . . .

a. Indikationen

b. Erfahrungen mit der Blutzuckerselbstkontrolle

c. Gerät oder Teststreifen?

d. Schlußbemerkungen

Z U S A M M E N F A S S U N G . . . . . .

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S . . . . . .

E I N L E I T U N G

In den letzten Jahren wurde in der Diabetes-Forschung intensiv der Zusammenhang zwischen Blutzuckerniveau und Entwicklung der diabetischen Mikroangiopathie diskutiert.
Studien hierzu kamen überwiegend zum Ergebnis, daß sich die Spätkomplikationen parallel zu einer schlechten Stoffwechsellage entwickeln und daß eine gute Diabeteseinstellung die diabetische Angiopathie verzögern oder sogar verhindern kann (14, 68, 87, 94).
Eine Studie jüngsten Datums zeigte unter optimaler Einstellung bei Patienten mit bestehender Retinopathie nach einem Zeitraum von sechs Monaten sogar eine deutliche Verbesserung der Retinafunktion sowie der Mikroalbuminurie (89).
An anderer Stelle wird über eine günstige Beeinflussung von Visus und fluoreszenzangiographischem Bild bei schwerer Retinopathie unter Therapie mit kontinuierlicher subcutaner Insulinzufuhr berichtet und daraus gefolgert, daß der Nutzen einer guten Einstellung sich nicht auf Prävention oder Rückbildung von Frühmanifestationen der diabetischen Mikroangiopathie beschränkt, sondern daß auch Retinopathien im späten Stadium und fortgeschrittene Nephropathien auf eine dramatische Verbesserung der Stoffwechselsituation ansprechen (67).

Als vorrangiges Ziel gilt es deshalb in der Diabetesbehandlung, die Blutzuckerwerte möglichst im Normbereich zu halten.
Dies ist jedoch nur durch engmaschige Kontrollen möglich, die der Patient zuhause selbst durchführt.
Als Selbstkontrollmethoden stehen zur Verfügung:

- Untersuchung des Urins auf Glucose und Ketonkörper
- Blutzuckerkontrolle

Im folgenden sollen Zuverlässigkeit und Praktikabilität von neu entwickelten Geräten (Reflektometern) und von Teststreifen zur Blutzuckerbestimmung untersucht und ihre Rolle in der Selbstkontrolle dargestellt werden.

Die klinischen Versuche bezogen sich auf den Teststreifen "Haemo-Glukotest 20-800" sowie auf die drei Reflektometer "Glucose-meter", "Glucomat P" und "Dextrometer".
Die Geräte werten die auf Teststreifen zur Blutglucose-Bestimmung entstandene Farbe nach dem Prinzip der Remissionsphotometrie aus.
Dieses Prinzip beruht auf der Tatsache, daß die Lichtstärke des reflektierten Lichts umgekehrt proportional der des absorbierten Lichts ist und daß sich andererseits Lichtabsorption und Farbtiefe gleichsinnig verhalten (1).

V E R S U C H S B E S C H R E I B U N G

A. G l u c o s e - m e t e r (Fa. Hermann Wolf GmbH&Co.KG)

1. Beschreibung von Gerät und Arbeitsmaterialien

a. Glucose-meter (37, 73, 85)

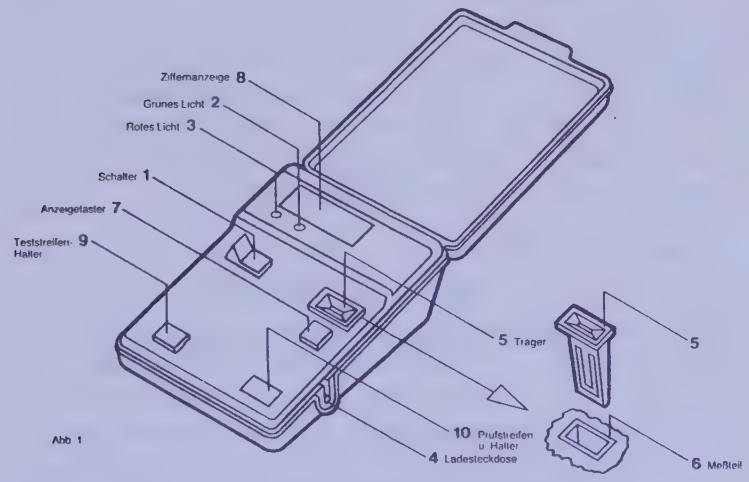


Abb 1

Glucose-meter (in der angelsächsischen Literatur: Glucochek) ist ein tragbares Reflektometer zur Blutzuckerbestimmung unter Verwendung von Dextrostix-Streifen der Fa. Ames.
Seine Abmessungen von 128x74x400 mm sind mit denen eines mittelgroßen Taschenrechners vergleichbar.
Das Gerät ist in ein schlagfestes Kunststoffgehäuse eingebaut und wiegt etwa 300 Gramm.
Glucose-meter ist durch die aufladbare Batterie unabhängig vom Stromnetz. Ein rotes Warnlicht zeigt an, wann das Laden der Batterie wiederholt werden muß. Bei intensiver Benützung, wenn mehr als fünfzehn Messungen hintereinander durchgeführt werden, sollte allerdings zusätzlich noch ein 9Volt-Batterieblock angeschlossen

werden.
Die eingebaute Stoppuhr wird mit dem Einschalten des Gerätes in Gang gesetzt. Sie gibt nach 55 Sekunden bis zum Ende der Reaktionszeit ein optisches und ein akustisches Signal (rotes Licht und Summton) ab. Falls der Benutzer vergißt, nach Gebrauch das Gerät abzuschalten, erscheinen die Signale erneut nach jeder weiteren Minute.
Ein Teststreifenhalter ist für die Ablage von Dextrostix während der Reaktionszeit angebracht.
Das Ergebnis der Bestimmung wird auf 8mm hohen Leuchtziffern in der S.I.-Einheit Millimol/Liter angegeben. Bei Überschreiten des Meßbereichs, der Werte zwischen 0,5 und 22 mmol/l (10 und 400 mg/dl) erfaßt, erscheint auf der Anzeige eine laufende Nummernfolge.

b. Teststreifen Dextrostix (5, 19, 31, 52, 90)

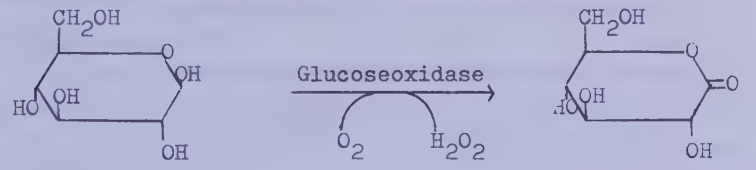
Dextrostix ist ein stabiler Plastikstreifen, an dessen Ende eine imprägnierte Reaktionszone aus Zellulose aufgeklebt ist. Der Testbezirk enthält die Enzyme Glucoseoxidase und Peroxidase, die Chromogene o-Tolidin, Benzidin und 2,7-Diaminofluoren sowie ein Puffersystem. Die semipermeable Membran läßt nur niedermolekulare Stoffe wie Glucose durchtreten und hält die Erythrozyten und Plasmaproteine zurück.

Das Glucose-spezifische Reaktionsprinzip beruht auf der Glucoseoxidase/Peroxidase-Methode:

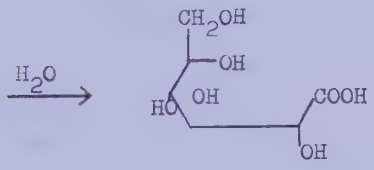
In Gegenwart von Glucoseoxidase und Sauerstoff wird Glucose in Gluconsäure und Wasserstoffperoxid umgewandelt. Peroxidase katalysiert dann die Reaktion zwischen dem Wasserstoffperoxid und dem Farbsystem, welche zur Entwicklung eines charakteristischen Farbtons führt, der je nach Glucosewert von einem hellen Graublau bis zu einem Dunkelblau reicht.
Die aufgedruckte Skala enthält zur Beurteilung die Vergleichsfarben für 0, 25, 45, 90, 130, 175 und 250 mg Glucose/dl.

Dextrostix ist ausschließlich für die Verwendung von Vollblut bestimmt.

Abbildung: Die Glucoseoxidase/Peroxidase-Reaktion



Beta-D-Glucose D-Gluconolacton



D-Gluconsäure

$$H_2O_2 + \text{Indikator-}H_2 \xrightarrow{\text{Peroxidase}} 2\ H_2O + \text{Indikator}$$

c. Dextro-Chek Kalibrier- und Kontrollösung (4, 70, 90)

Dextro-Chek ist ein synthetischer Standard, welcher in seinen Reaktionseigenschaften mit Dextrostix weitgehend dem Vollblut entspricht.

Dextro-Chek enthält

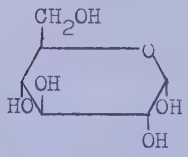
- eine genau eingewogene Menge an D-Glucose,
- Polyvinylpyrrolidon zur Herstellung der geeigneten Viskosität,
- Natriumchlorid zur Angleichung an die Blutisotonie,
- Benzoesäure als Konservierungsstoff,
- einen roten Farbstoff, welcher eine Arbeitskontrolle beim Abwaschen der Probe ermöglicht.

Die Lösung wird in fünf verschiedenen Konzentrationen angeboten (20, 40, 90, 130 und 250 mg Glucose/dl).

d. Referenzmethode Glucose-Dehydrogenase (Gluc-DH)

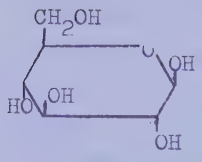
Bei der Blutzuckerbestimmung mit Gluc-DH (46, 58) wird Beta-D-Glucose durch das Enzym zu Gluconsäurelacton dehydriert und dabei NAD zu NADH reduziert.
Die Menge des gebildeten NADH ist der Glucosekonzentration proportional und kann photometrisch bestimmt werden.

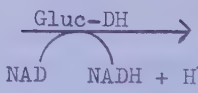
Da im Serum ein Gemisch aus Alpha-D-Glucose und Beta-D-Glucose im Verhältnis 1:2 vorliegt, die Gluc-DH jedoch nur die Beta-Form umzuwandeln vermag, wird zur raschen Überführung der Alpha-Form in die Beta-Form das Enzym Aldose-1-Epimerase (Mutarotase) zugesetzt.

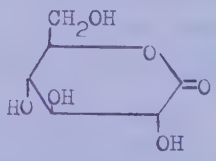


Alpha-D-Glucose

Aldose-1-Epimerase







Beta-D-Glucose

D-Gluconolacton

2. Arbeitsvorschrift

- Zuerst die Reaktionszone des Teststäbchens mit dem Negativfarbfeld der Farbskala vergleichen. Nur wenn eine Übereinstimmung besteht, darf der Streifen verwendet werden.
- Nachprüfen, ob das Gerät ordnungsgemäß geladen ist.
- Einen großen Tropfen der Probe gleichmäßig über die ganze Reaktionsfläche des Teststreifens verteilen.
- Unmittelbar danach Gerät einschalten.
- Nach beendigter Kontaktzeit das Probenmaterial schnell (1-2 Sekunden) mit einem scharfen Wasserstrahl aus einer Spritzflasche abwaschen.
- Anschließend den Testbezirk zweimal gründlich mit Sauggewebe abtupfen.
- Dann sofort den Teststreifen bis zum Anschlag in den Träger einführen und die Anzeigetaste drücken.

3. Untersuchungsgut und Methodik

Zur Durchführung der Versuche stellte uns die Herstellerfirma zwei Geräte Glucose-meter bereit, die im folgenden kurz Glucose-meter 1 und Glucose-meter 2 genannt werden.

Da meist eine größere Anzahl von Messungen dicht aufeinander folgte, wurde die für den Intensivgebrauch vorgesehene 9Volt-Trockenbatterie angeschlossen.

a. Präzision in der Serie

Meßgerät: Glucose-meter 1
Zunächst wurde die Präzision in der Serie mit selbsthergestellter wässeriger Glucoselösung in drei verschiedenen Konzentrationsbereichen geprüft. Die Lösung wurde mittels einer Pipette aufgetragen.

Später stand zur Präzisionsbestimmung die Dextro-Chek Kalibrier- und Kontrollösung der Firma Ames zur Verfügung.

Die Konzentrationsbereiche 20, 40, 130 und 250 mg/dl wurden betrachtet. Dextro-Chek konnte direkt aus der Tropfflasche auf den Streifen aufgebracht werden.

b. Präzision von Tag zu Tag

Die Präzision von Tag zu Tag wurde mit dem Testserum Precinorm U (Fa. Boehringer Mannheim) und dem Gerät Glucose-meter 1 an 21 verschiedenen Arbeitstagen untersucht.
Das Probenmaterial wurde mit Hilfe einer Pipette aufgetropft.

c. Richtigkeit

Zur Richtigkeitskontrolle konnten aufgrund der spezifischen Eigenschaften von Dextro-Chek die Ergebnisse des Versuchsteils a. (Präzision in der Serie) verwertet werden.

Die Abweichung vom Sollwert wurde nach (3) statistisch mit dem t-Test überprüft. Als Signifikanzniveau wurde $= 0,05$ gewählt.

d. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut

Als Referenzmethode diente hier und auch bei den folgenden Direktvergleichen die Glucose-Dehydrogenase-Methode.

Die Blutentnahme erfolgte in der Regel aus dem Ohrläppchen. Zunächst wurden 20ul Blut mit EDTA-beschichteten End-zu-End-Kapillaren für die Referenzmethode abgenommen und anschließend ein ausreichend großer Tropfen Blut vorschriftsmäßig auf dem Dextrostix-Streifen verteilt. Das weitere Vorgehen war entsprechend der Arbeitsvorschrift.

Bei dem Gerät Glucose-meter 1 betrug die Anzahl der Messungen 149, für das Gerät Glucose-meter 2 erfolgten 98 Bestimmungen.

e. Änderung der abgelesenen Glucosekonzentrationen in Abhängigkeit von der Meßintervallzeit

Dieser Versuchsteil hatte zum Ziel, den Einfluß einer verspäteten Ablesung des Testergebnisses kennenzulernen.

Bei zehn Teststreifen wurden hierzu nach der ersten - zeitgerechten - Bestimmung in Abständen von 10 Sekunden weitere Messungen vorgenommen.
Das Probenmaterial war dieselbe wäßrige Glucoselösung, die auch zur Präzisionsprüfung in der Serie benützt wurde.

In den Versuchen mit Kapillarblut wurde bei jeweils 15 Teststreifenergebnissen aus drei verschiedenen Konzentrationsbereichen
(1. niedriger Bereich: unter 100 mg/dl;
2. mittlerer Bereich: zwischen 100 und 200 mg/dl;
3. höherer Bereich: über 200 mg/dl)
das Ergebnis 40 Sekunden nach der ersten Ablesung noch einmal kontrolliert.

4. Ergebnisse

Der Übersichtlichkeit halber wählten wir bevorzugt die tabellarische und graphische Wiedergabe der Ergebnisse.

a. Präzision in der Serie

1. Probenmaterial: Wäßrige Glucoselösung in drei verschiedenen Konzentrationsbereichen

Konzentration der Lösung in mmol/l	Anzahl n	Mittelwert $\bar{x}$ in mmol/l	Standard-abweichung s in mmol/l	Variations-koeffizient (VK) in %
9,2	40	14,2	0,665	4,7
6,1	39	10,0	0,583	5,8
1,5	40	2,56	0,290	11,4

2. Probenmaterial: Dextro-Chek-Lösung

Konzentration der Lösung in mmol/l	Anzahl n	Mittelwert $\bar{x}$ in mmol/l	Standard-abweichung s in mmol/l	Variations-koeffizient (VK) in %
1,1 (20 mg/dl)	3	0	-	-
2,2 (40 mg/dl)	18	1,32	0,26	19,3
7,2 (130 mg/dl)	18	6,18	0,35	5,73
13,8 (250 mg/dl)	11	11,16	0,71	6,39

b. Präzision von Tag zu Tag

Anzahl n	Mittelwert $\bar{x}$ in mmol/l	Standard-abweichung s in mmol/l	Variations-koeffizient (VK) in %
21	8,75	0,46	5,25

c. Richtigkeit

Sollwert	Meßwert	Abweichung	Unterschied signifikant auf dem 5%-Niveau (p=0,975); t-Test
20 mg/dl	keine Anzeige	-	Berechnung entfällt
40 mg/dl	23,4 mg/dl	-40%	+
130 mg/dl	111 mg/dl	-15%	+
250 mg/dl	200 mg/dl	-20%	+

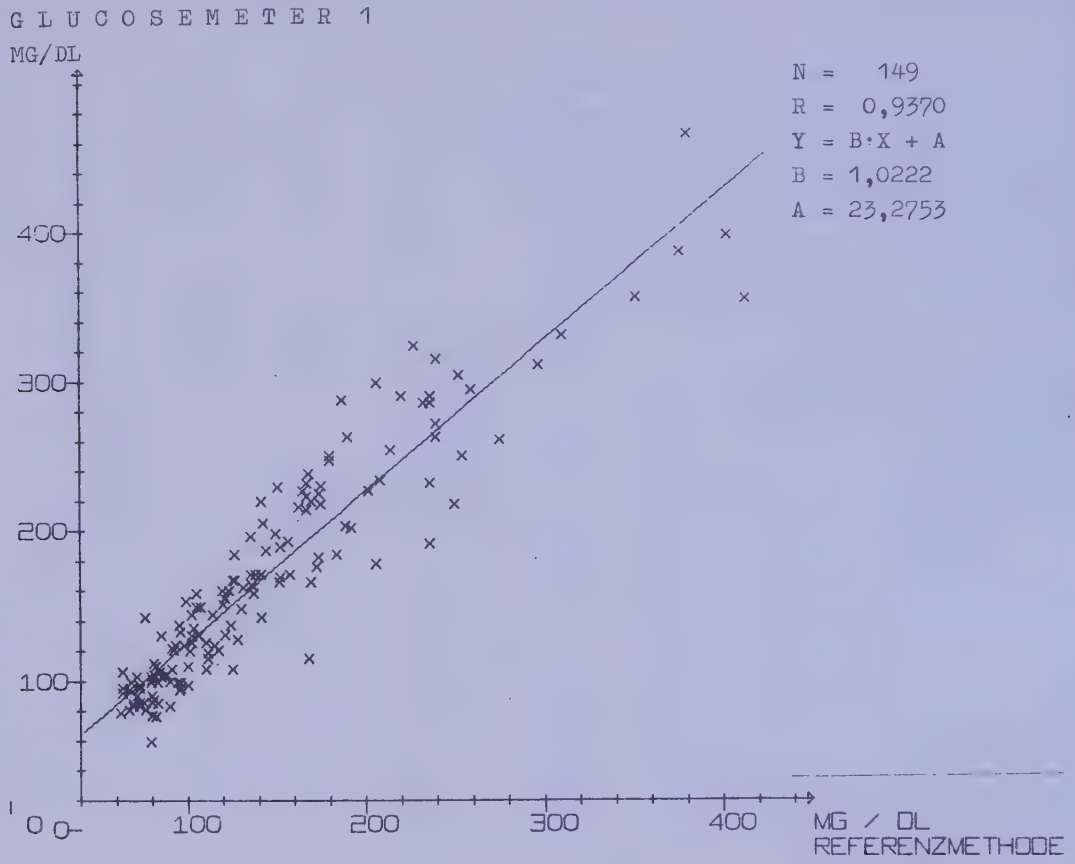
d. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut

Bei der statistischen Auswertung wurden folgende Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten (r) ermittelt:

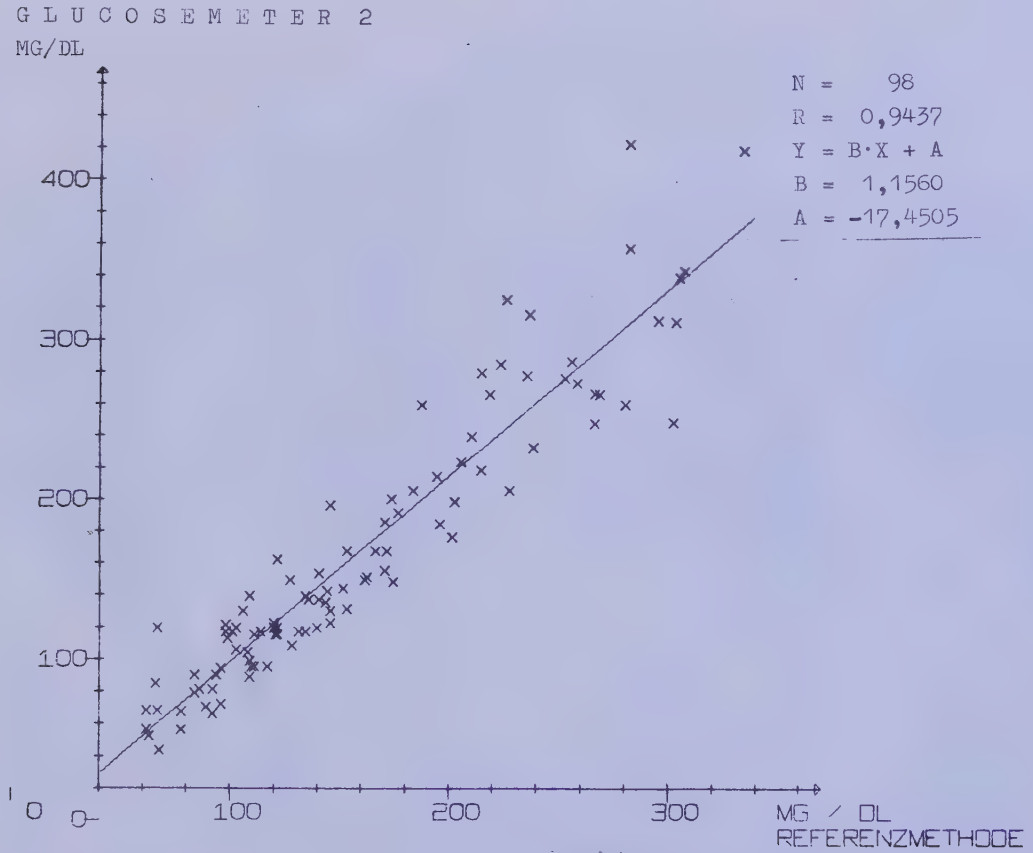
- Glucose-meter 1: y= 1,0222 x + 23,2753 r=0,9370
- Glucose-meter 2: y= 1,1560 x - 17,4505 r=0,9437

Die Histogramme der Abweichungen der Reflektometer- von der Referenzmethode zeigen für beide Geräte annähernd Normalverteilung.
Bei Gerät 1 liegt der Gipfel der Häufigkeiten bei einer Abweichung von der Referenzmethode um 20 bis 30%, bei Gerät 2 bei 0 bis -10%. Diese Aussagen gelten für die Auswertung der gesamten Ergebnisse und der Ergebnisse des niederen und des mittleren Konzentrationsbereichs. Die Auswertung der Werte über 200 mg/dl ergibt jedoch keine Normalverteilung mehr, die einzelnen Klassen sind dort ungefähr gleich groß.

Es folgen nun die Abbildungen der Regressionsgeraden mit den Meßdaten sowie die Histogramme.

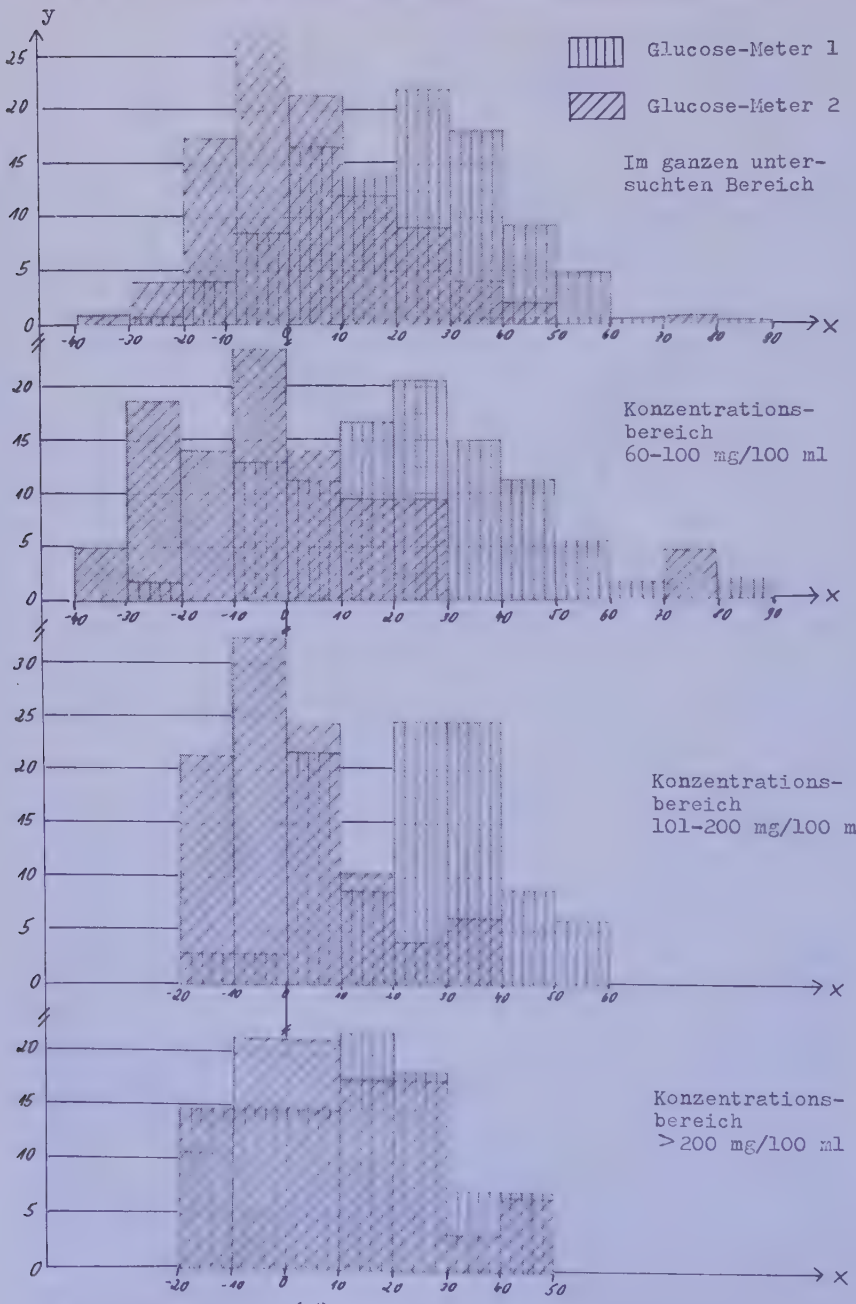


REGRESSION DES GLUCOSEMETER 1
GEGEN REFERENZMETHODE



REGRESSION DES GLUCOSEMETER 2
GEGEN REFERENZMETHODE

H I S T O G R A M M der Abweichungen: GLUCOSE-METER



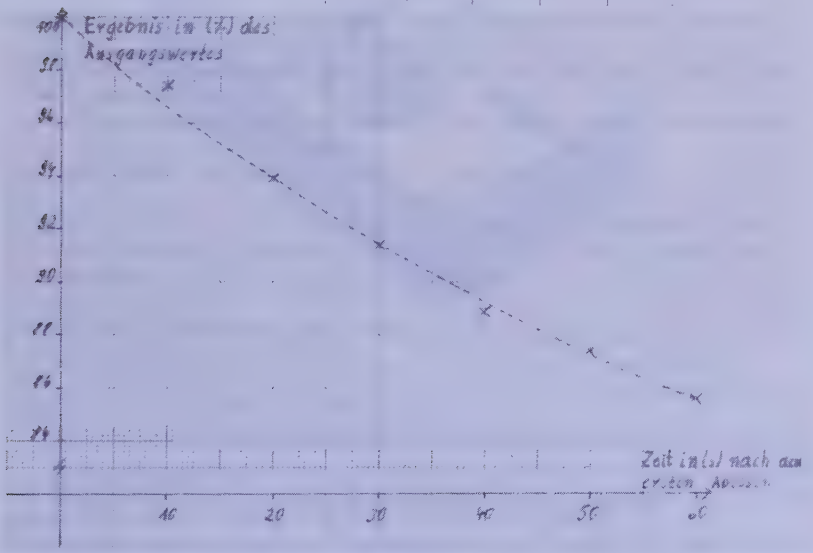
y = Häufigkeit in (%) der Fälle

x = Abweichung von der Referenzmethode in (%)

e. Änderung der abgelesenen Glucosekonzentrationen in Abhängigkeit von der Meßintervallzeit

1. Versuche mit wäßriger Glucoselösung

(s) nach erster Messung	0	10	20	30	40	50	60
$\bar{x}$ (mmol/l)	14,3	13,98	13,47	13,12	12,75	12,54	12,28
Ergebnis in (%) des Ausgangswertes	100,0	97,4	93,9	91,4	88,9	87,4	85,6



2. Versuche mit Kapillarblut

	Bereich unter 100 mg/dl	Bereich zwischen 100 und 200 mg/dl	Bereich über 200 mg/dl
Ausgangswert in mg/dl	88,1	140,2	261,9
Ergebnis der um 40s verzögerten Messung in mg/dl	75,2	126,1	232,6
Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	85,4	89,9	88,8

B. Glucomat P (Fa. Pharmacia/KWS Electronic)

1. Beschreibung von Gerät und Teststreifen (74)

a. Glucomat P

Glucomat P ist ein Reflexionsphotometer, welches nach dem Zweistrahlprinzip mit Kompensationsschaltung arbeitet. Dadurch können Einflüsse von außen, wie Schwankungen von Strom und Temperatur ausgeschaltet werden.

Die Stromversorgung des Gerätes ist nur durch Netzbetrieb möglich.

Die Abmessungen von Glucomat P sind 200x110x90 mm, das Gewicht beträgt 850 g.

Aufwärmzeit und Kalibrierung entfallen.
Eine Funktionskontrolle kann mit dem beigefügten Kontrollstreifen vorgenommen werden.

Der Meßbereich liegt zwischen 50 und 350 mg/dl.
Seit neuerer Zeit werden auch spezielle Teststreifen für den Bereich 20-150 mg/dl gefertigt.

Zur Messung des Blutzuckerwertes (in mg/dl) ist ein Zeiger durch Drehen des Meßkopfes einzustellen.
Das Ergebnis kann dann auf einer Skala abgelesen werden. Die Meßskala, eine runde Kunststoffscheibe, ist auf jede einzelne Teststreifenpackung abgestimmt und muß bei Anbruch einer neuen Packung ausgewechselt werden.

b. Teststreifen Pharmacia-Glucose-Test

Glucomat P arbeitet unter Verwendung der Pharmacia-Glucose-Test-Streifen. Der Reaktionsbezirk dieser Meßstreifen enthält wiederum die Enzyme Glucoseoxidase und Peroxidase sowie verschiedene Farbindikatoren.

2. Arbeitsvorschrift (74)

- Den gesamten Testbezirk mit einem großen Tropfen Blut beschichten. Gleichzeitig eine Uhr mit Sekundenzeiger oder Stoppuhr starten.
- Genau 60 Sekunden nach dem Auftragen das Blut mit Watte sorgfältig abwischen, noch zweimal nachwischen.
- Nach weiteren 60 Sekunden messen.
  Hierzu wird der Teststreifen 5-10 Sekunden vor der Messung mit dem Testbezirk nach unten in die Teststreifenaufnahme des Gerätes gelegt.
- Den Zeiger der Abgleichanzeige durch Drehen des Meßkopfes auf die Mitte stellen. Der Pfeil neben der Skalenscheibe markiert dann das Ergebnis.

3. Untersuchungsgut und Methodik

Die Firma Pharmacia stellte zunächst ein Exemplar von Glucomat P zur Verfügung. Da dieses Gerät während der Versuchsserie infolge eines technischen Defekts ausfiel, setzten wir die Versuche mit einem gelieferten Ersatzgerät fort.
Die beiden Geräte werden im folgenden als Glucomat P 1 und Glucomat P 2 bezeichnet.

Um Parallaxenfehler zu vermeiden, wurde das Ergebnis immer aus derselben Blickrichtung, senkrecht von oben, abgelesen.

Beim Direktvergleich zu der Referenzmethode überschritt der Meßwert in einigen Fällen gering den höchsten markierten Wert auf der Scheibe (350 mg/dl). Hier ermittelten wir das Ergebnis durch Extrapolation (bis 365 mg/dl).
In einem Fall unterschritt bei Glucomat P 2 das Resultat den niedrigsten Wert der Meßscheibe (5/ mg/dl).
Auch hier wurde der Reflektometerwert durch Extrapolation gewonnen.

Auf eine Richtigkeitskontrolle, wie sie bei den mit Dextrostix arbeitenden Geräten beschrieben ist, mußte bei Glucomat P verzichtet werden, da die Teststreifen und die verwendeten Skalen nur auf Vollblut abgestimmt sind und kein der Dextro-Chek-Lösung vergleichbarer synthetischer Standard angeboten wird.

a. Präzision in der Serie

Die Präzision in der Serie bestimmten wir mit Gerät Glucomat P 1 unter Verwendung selbsthergestellter wäßriger Glucoselösung.
Das Probenmaterial wurde mittels einer Pipette auf den Streifen getropft.
Die Anzahl der Messungen war n= 20.

b. Präzision von Tag zu Tag

Die Präzision von Tag zu Tag prüften wir mit Gerät Glucomat P 2.
Das Probenmaterial und die Durchführung der Messung war analog zu Teil a. (Präzision in der Serie).
Die Untersuchung erstreckte sich über 17 Arbeitstage.

c. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut

Beim Direktvergleich zur Referenzmethode Gluc-DH entsprach die Blutentnahme dem bei Glucose-meter geschilderten Vorgehen.
Die Blutzuckerbestimmung mit Glucomat P folgte der Arbeitsvorschrift.
Für das Gerät Glucomat P 1 liegen 50 und für Glucomat P 2 36 Vergleichswerte vor.

Anmerkung: Die nun beschriebenen Testteile d. und e. betreffen vorwiegend die Variable Teststreifen und weniger die gerätespezifischen Eigenschaften von Glucomat P.

d. Abhängigkeit der Ergebnisse von der Meßintervallzeit

Um den Einfluß einer verzögerten Ablesung darzustellen, wurden bei sieben Teststreifen, mit denen die Präzision in der Serie bestimmt wurde, nach dem ersten - vorschriftsmäßigen - Ablesen in den ersten zehn Minuten danach weitere Messungen vorgenommen, zunächst in 10s-Abständen (60 Sekunden lang) und dann in einminütigem Intervall. Weitere Kontrollen waren 24 und 48 Stunden später.

e. Variation der Kontaktzeit

Ziel war es, die Abhängigkeit des Ergebnisses von der Einwirkdauer des Probenmaterials (wäßrige Glucoselösung) festzustellen.

Einwirkdauer in (s)	10	30	50	60	70	120	180
Anzahl n der Bestimmungen	1	2	5	20	5	2	2

4. Ergebnisse

a. Präzision in der Serie

Bestimmungen n	Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	Standardabweichung s in mg/dl	Variationskoeffizient (VK) in %
20	129,5	3,69	2,85

b. Präzision von Tag zu Tag

Bestimmungen n	Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	Standardabweichung s in mg/dl	Variationskoeffizient (VK) in %
17	145,5	4,314	3,0006

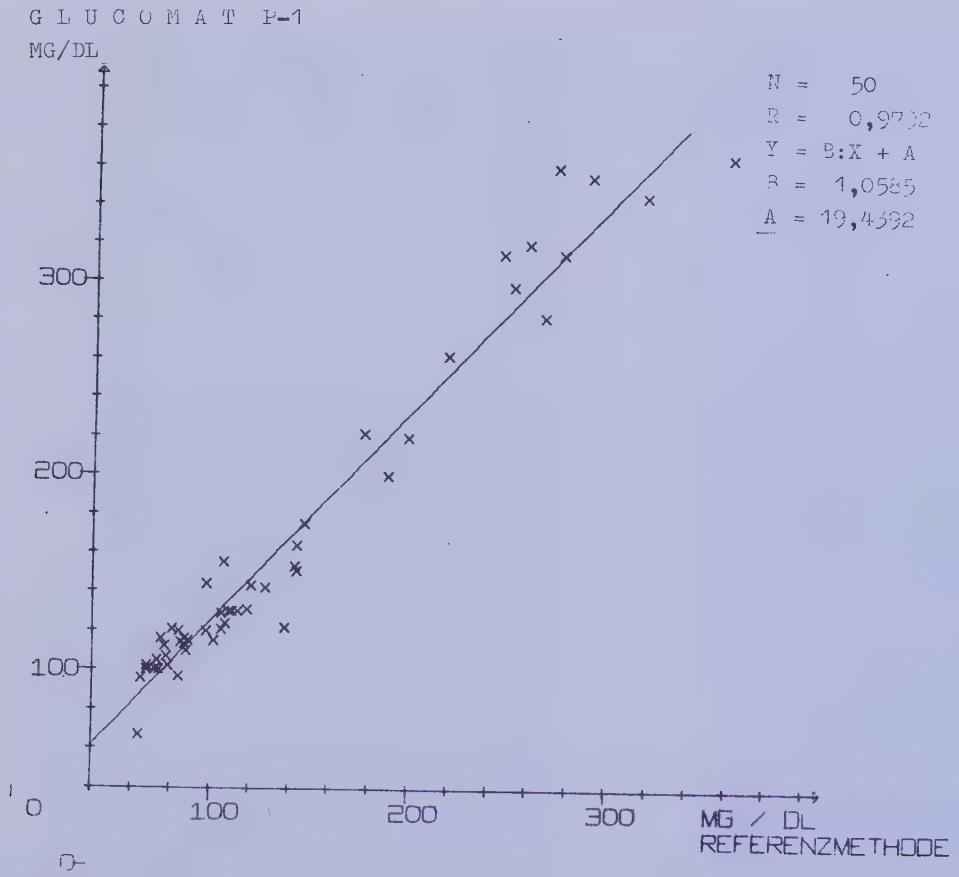
c. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut

Die Auswertung ergab für
Glucomat P 1 einen Korrelationskoeffizienten von r=0,9792,
für Glucomat P 2 war das Resultat r=0,9717.

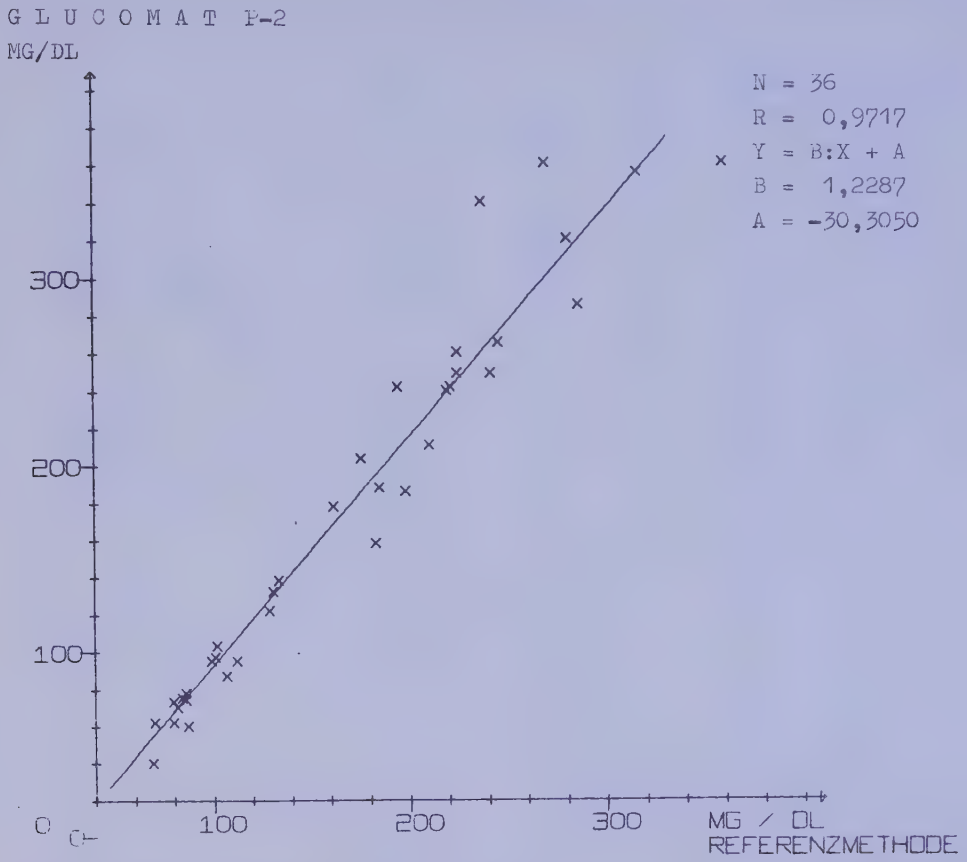
Die Gleichung der Regressionsgeraden ist
$y = 1{,}0585\ x + 19{,}4392$ bei Gerät 1 und
$y = 1{,}2287\ x - 30{,}3050$ bei Gerät 2.

Im Histogramm der Abweichungen liegt für Glucomat P 1 bei einer Abweichung von der Referenzmethode um 10 bis 20 % die umfangreichste Klasse. Insgesamt fallen fast alle Abweichungen in den positiven Bereich, d.h. daß mit dem Gerät Glucomat P 1 die Ergebnisse meistens überschätzt werden.
Beim Gerät 2 sind positive und negative Abweichungen annähernd gleich stark vertreten. Hier erreicht die Klasse der Abweichungen von 0 bis 10 % die größte relative Häufigkeit.

Es folgt nun die graphische Darstellung dieser Ergebnisse.



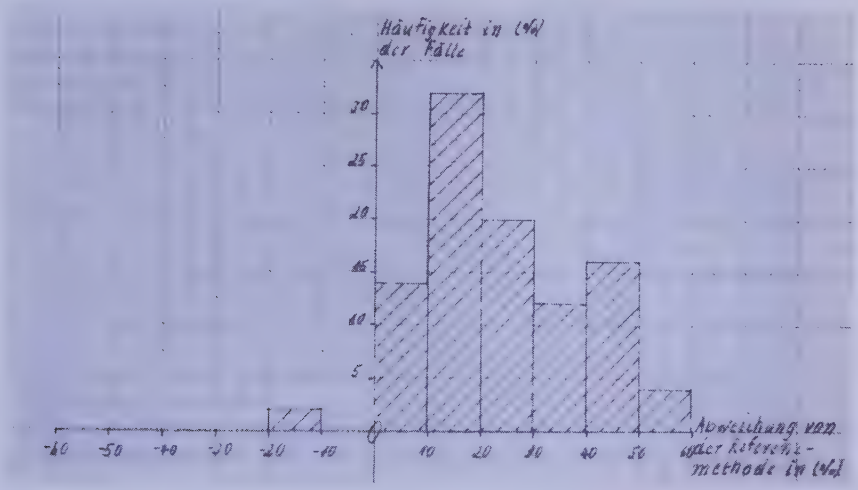
REGRESSION DES GLUCOMAT P-1
GEGEN REFERENZMETHODE

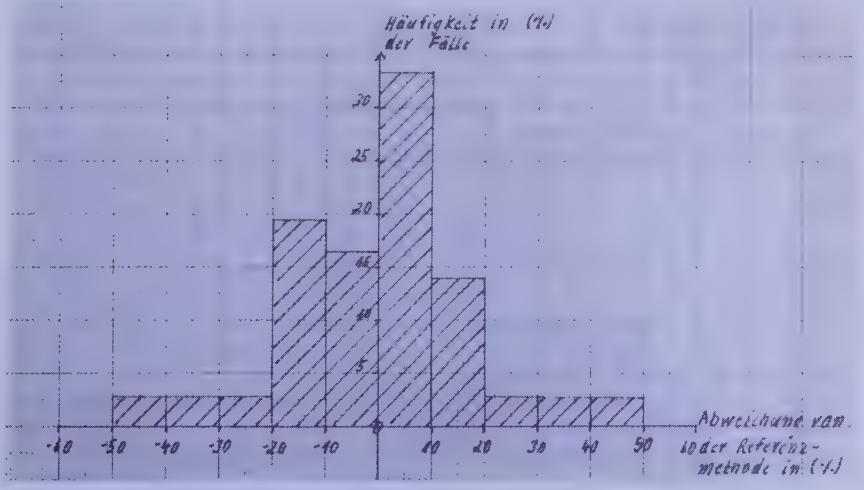


REGRESSION DES GLUCOMAT P-2
GEGEN REFERENZMETHODE

Histogramm der Abweichungen

Glucomat P 1





d. Abhängigkeit der Ergebnisse von der Meßintervallzeit

(s) nach dem ersten Ablesen	0	10	20	30	40	50	60
Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	144,6	141,7	139,7	137,9	136,3	135,0	134,4
Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	100,0	98,0	96,6	95,3	94,2	93,3	92,9

(min) nach dem ersten Ablesen	1	2	3	4	5	6	7
Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	134,4	131,0	128,7	125,8	123,1	120,9	118,9
Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	92,9	90,6	89,0	87,0	85,1	83,5	82,2
(min) nach dem ersten Ablesen	8	9	10				
Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	116,6	114,3	111,9				
Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	80,6	79,0	77,3				

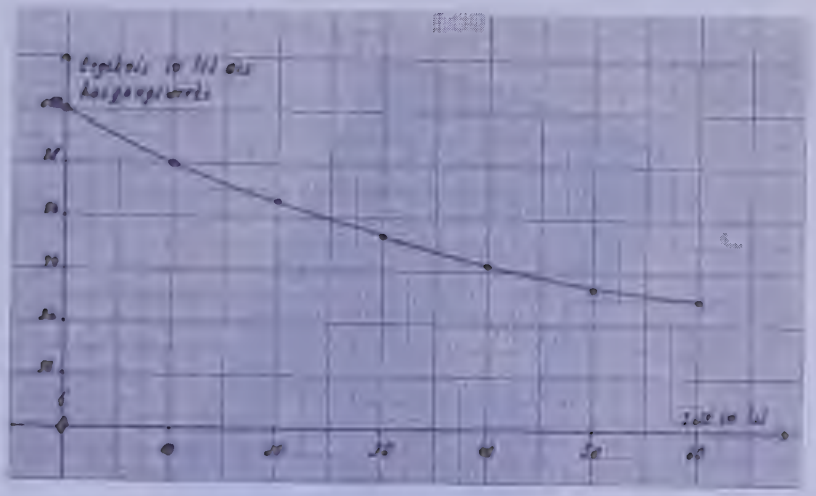
Tage nach dem ersten Ablesen	1	2
Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	101,1	98,3
Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	69,9	68,0

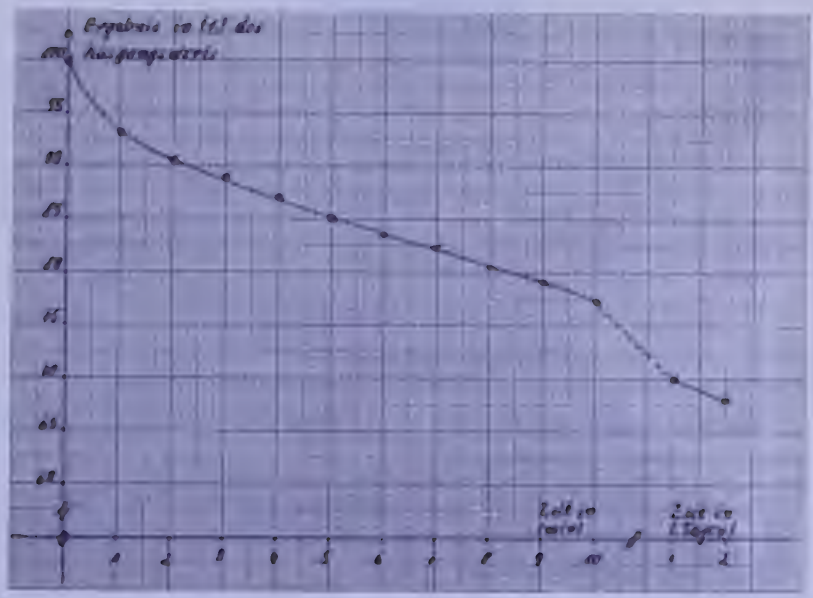
Die graphische Aufzeichnung der Ergebnisse befindet sich auf der nächsten Seite.

e. Variation der Kontaktzeit

Einwirkdauer in (s)	10	30	50	60	70	120	180
Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	96	114	124,4	129,5	131,8	157	160
Ergebnis in (%) des Wertes mit 60 s Kontaktzeit	74,1	88,0	96,0	100	101,7	121,2	123,5

Abbildungen zu Punkt d.: Abhängigkeit der Ergebnisse von der Meßintervallzeit





C. D e x t r o m e t e r (Fa. Miles, Sparte Ames)

1. Beschreibung von Gerät und Teststreifen

a. Dextrometer (71)

Dextrometer ist ein Reflektometer im Taschenbuchformat (160x100x44 mm) mit einem Gewicht von ca. 300 g.

Der Blutzucker kann damit im Bereich von 10-399 mg/dl gemessen werden. Das Ergebnis wird in der Einheit mg/dl digital auf der Sichtscheibe angezeigt.

Das Gerät kann mit einem Netzteil oder mit einem aufladbaren Batteriegerät verbunden werden. Mit dem voll geladenen Batterieteil ist der Dextrometer ca. 100 Minuten lang betriebsbereit.

Zum Eichen eignet sich der beigefügte Eichstreifen 130 mg/dl oder mit Dextro-Chek Standard-Lösung (130 mg/dl) imprägnierte Dextrostixs.

Der Dextrometer hat eine eingebaute Fehleranzeige:
Bei falscher Bedienung oder nicht korrekter Kalibrierung erscheint das Signal Err; auf Blutzuckerwerte außerhalb des Meßbereichs wird mit dem Zeichen - - - aufmerksam gemacht.

b. Teststreifen

Dextrometer arbeitet mit dem Teststreifen Dextrostix, der bereits bei dem Gerät Glucose-meter beschrieben wurde.

2. Arbeitsvorschrift

Nach dem Anschluß an die Stromquelle und dem Einschalten ist noch eine fünfminütige Aufwärmzeit zu beachten.
Dann soll das Gerät geeicht werden. Hierzu wird der Eichstreifen 130 mg/dl eingelegt und die "Cal-Taste" gedrückt. Wenn jetzt der Wert 0 angezeigt wird, ist das Reflektometer eingestellt.
Statt des Eichstreifens kann auch ein Teststreifen verwendet werden, bei dem die der Konzentration 130 mg/dl entsprechende Farbe durch Messung der Dextro-Chek-Standard-Lösung hergestellt wird.

Zur Glucosebestimmung wird ein genügend großer Tropfen des Probenmaterials auf den Teststreifen aufgetragen.
Nach genau 60 Sekunden spült man die Reaktionszone mit Wasser aus einer Spritzflasche ab und tupft sie kurz mit Sauggewebe trocken.
Anschließend muß der Streifen sofort ins Meßfeld eingelegt und die Taste "Meas" gedrückt werden.
Auf der Sichtscheibe wird nun der Glucosewert digital angezeigt.

3. Untersuchungsgut und Methodik

a. Präzision in der Serie

Die Präzision in der Serie wurde durch Mehrfachanalyse der Testlösung "Dextro-Chek" ermittelt.
Testlösungen in folgenden Glucosekonzentrationen fanden Verwendung: - 20 mg/dl (18 Bestimmungen)
- 130 mg/dl (20 Bestimmungen)
- 250 mg/dl (18 Bestimmungen)

Die Lösung wurde direkt aus der Flasche auf die Streifen getropft.

b. Präzision von Tag zu Tag

An 18 verschiedenen Arbeitstagen wurden Ergebnisse für die Dextro-Chek-Standard-Lösung (Konzentration 130 mg/dl) gewonnen.

c. Richtigkeit

Zur Richtigkeitskontrolle konnte auf die Ergebnisse des Versuchsteils 3.a. (Präzision in der Serie) zurückgegriffen werden, da die verwendete Dextro-Chek-Lösung speziell für die Qualitätskontrolle konzipiert ist.

d. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut

Hierzu wurden in der schon oben beschriebenen Weise 98 Kapillarblutproben mit der Gluc-DH-Methode und parallel dazu mit dem Dextrometer untersucht.

e. Einfluß eines verschmutzten Meßfeldes bei Dextrometer

Im täglichen Gebrauch kann das Meßfeld leicht durch am Teststreifen hängende Wassertropfen, Staub etc. verunreinigt werden. Wir versuchten, dies nachzuvollziehen, indem ein kleiner Wassertropfen mit dem Finger auf dem Ablesefeld verteilt wurde. Es folgten mehrere Messungen mit dem Eichstreifen 130 mg/dl. Als Kontrolle wurde dann das Feld sorgfältig gereinigt und der Streifen nochmals gemessen.

Anmerkung: Die nun folgenden Versuchsteile f. bis h. wurden zwar mit Dextrometer durchgeführt, sie betreffen jedoch weniger das Gerät selbst als vielmehr allgemeine Fehlerquellen beim Arbeiten mit Teststreifen.

f. Variation der Kontaktzeit

Die Einwirkdauer von Dextro-Chek-Standard-Lösung 130 mg/dl wurde zeitlich variiert:

Kontaktzeit in (s)	10	30	50	60	70	120	180
Anzahl der Bestimmungen	1	2	5	20	5	2	2

g. Änderung der abgelesenen Glucosekonzentration in Abhängigkeit von der Meßintervallzeit

Bei je sechs Teststreifen wurden bei einer Konzentration der Testlösung von 20 bzw. 250 mg/dl zusätzliche Werte über einen Verlauf von drei Minuten ermittelt, und zwar in der ersten Minute alle zehn Sekunden, dann nur noch nach jeder Minute.
Auf gleiche Weise erfolgten bei sieben Teststreifen mit Dextro-Chek 130 mg/dl zusätzliche Bestimmungen bis zur 10.Minute und nach 24 und nach 48 Stunden.

h. Verfälschung des Ergebnisses durch Arbeiten mit ungewaschenen Händen ("Fruchtfingern")

Wir versuchten, eine reale Testsituation, bei der ja meistens Kapillarblut aus der Fingerbeere auf dem Teststreifen verteilt wird, nachzuahmen: Dazu wurden ungefähr zwei Tropfen Dextro-Chek-Standard (Konzentration 130 mg/dl) auf einen Finger getropft, mit dem vorher ein Apfel angefaßt worden war. Vom Finger aus ließ sich die Lösung vorschriftsmäßig auf Dextrostix übertragen.
Zur Kontrolle wiederholten wir den ganzen Vorgang mit gründlich gereinigten Fingern.

4. Ergebnisse

a. Präzision in der Serie

Konzentration der Testlösung in mg/dl	n	Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	Standardabweichung s in mg/dl	Variationskoeffizient (VK) in %
20	18	24,4	1,54	6,30
130	20	132,6	5,98	4,51
250	18	267,6	11,66	4,36

b. Präzision von Tag zu Tag

Konzentration der Testlösung in mg/dl	n	Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	Standardabweichung s in mg/dl	Variationskoeffizient (VK) in %
130	18	126,9	5,58	4,40

c. Richtigkeit

Sollwert in mg/dl	Meßwert in mg/dl	Abweichung	Unterschied signifikant auf dem 5%-Niveau (p=0,975); t-Test
20	24,4	+22,0 %	+
130	132,6	+2,0 %	-
250	267,6	+7,0 %	+

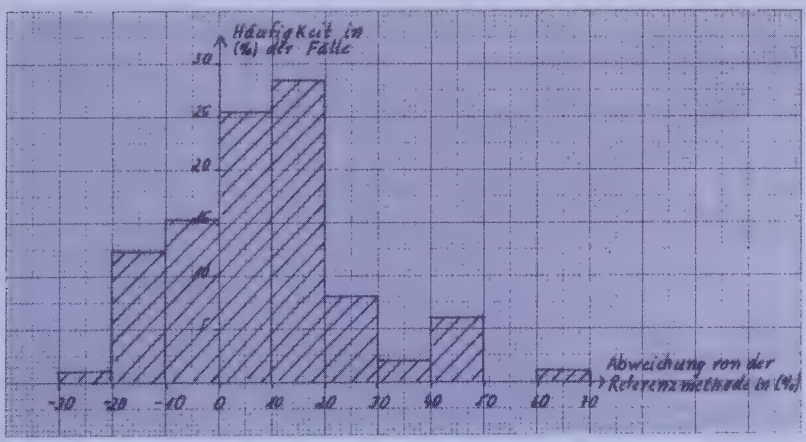
d. Direktvergleich zur Referenzmethode mit Kapillarblut

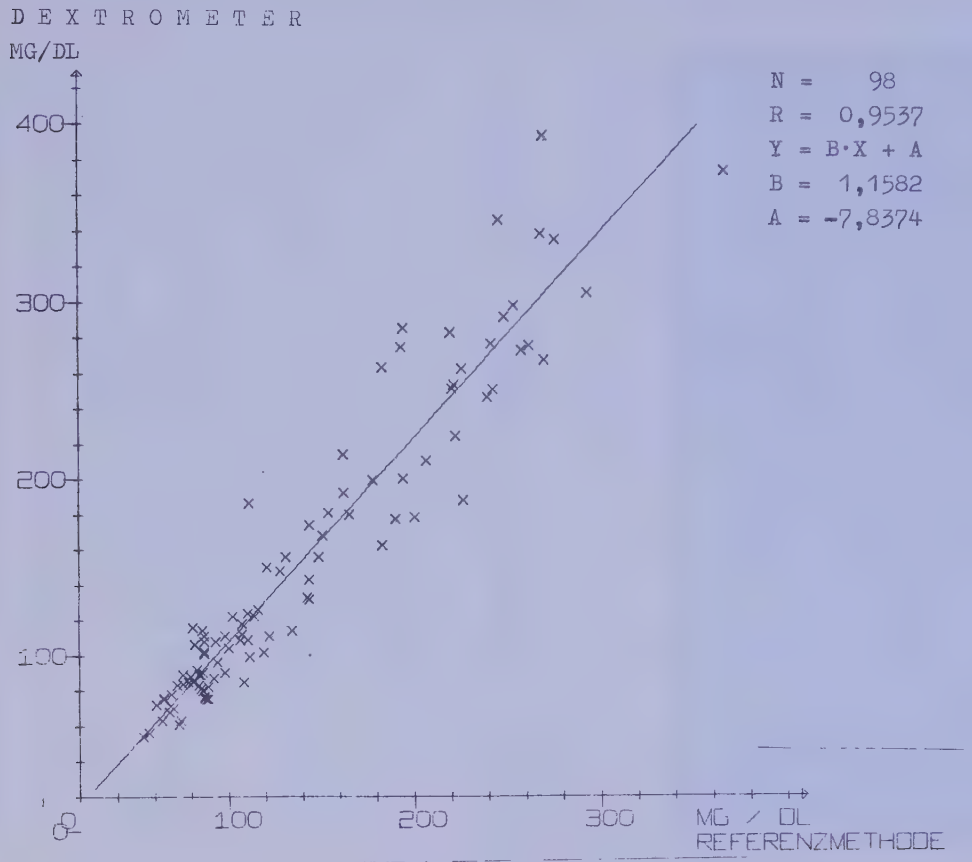
Die Gleichung der Regressionsgeraden lautet:
$y = 1{,}1582\ x - 7{,}8374$.
Der Korrelationskoeffizient beträgt: $r = 0{,}9537$.

Im Histogramm der Abweichungen überwiegen eindeutig die Fälle mit Abweichungen positiven Vorzeichens. Diese sind mit einer Häufigkeit von ungefähr 70% vertreten, so daß also in etwa 70% der Vergleichsbestimmungen das Ergebnis von Dextrometer höher als das der Referenzmethode liegt.
Die höchste relative Häufigkeit erreicht die Klasse, welche die Abweichungen von 10 bis 20% umfaßt. In ihr liegen annähernd 30% aller Werte.

Es folgen nun die Zeichnung des Histogramms und eine Abbildung der Datenpaare mit der Regressionsgeraden.

Histogramm der Abweichungen

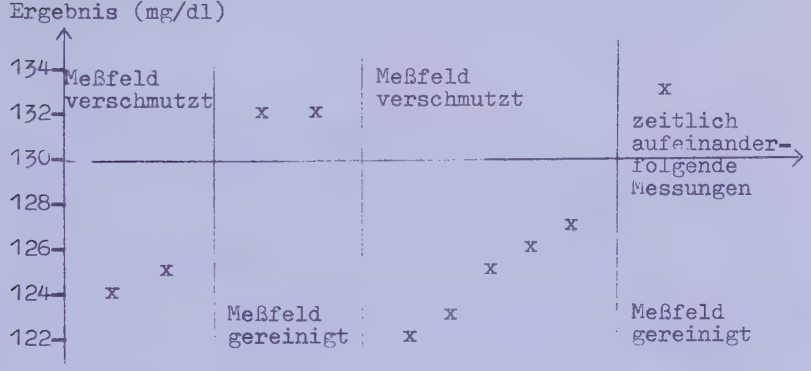




REGRESSION DES DEXTROMETER GEGEN REFERENZMETHODE

e. Einfluß eines verschmutzten Meßfeldes bei Dextrometer

Bei verschmutztem Meßfeld lagen die Werte deutlich unter dem Sollwert von 130 mg/dl (siehe Abbildung).
Im Laufe der Zeit näherten sich die Ergebnisse jedoch wieder dem Sollwert. Dieser Sachverhalt ist durch die fortlaufende Verdunstung des aufgetragenen Wassertropfens und damit der Wiederherstellung idealer Verhältnisse zu erklären.
Die Resultate bei sorgfältig gereinigtem Meßfeld waren 132, 132 und 133 mg/dl.



f. Variation der Kontaktzeit

Einwirkdauer in (s)	10	30	50	60	70	120	180
Mittelwert $\bar{x}$ in mg/dl	33	74	108,2	132,6	154,6	255	344
Ergebnis in (%) des Wertes mit 60 s Kontaktzeit	24,8	55,8	81,5	100	116,5	192,3	259,8

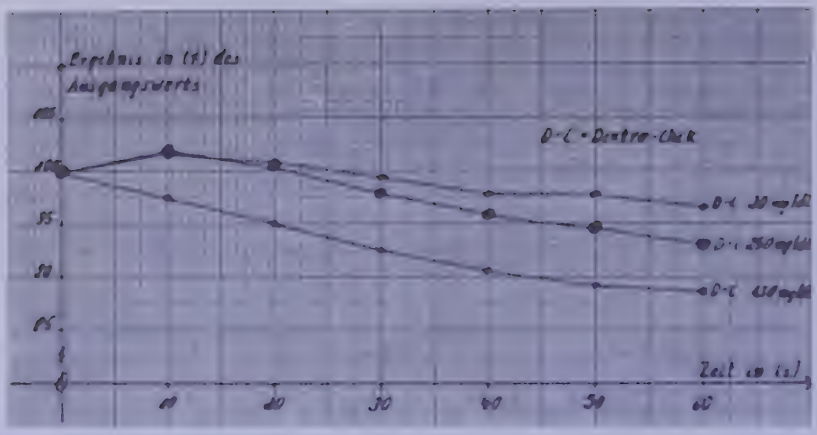
g. Änderung der abgelesenen Glucosekonzentration in Abhängigkeit von der Meßintervallzeit

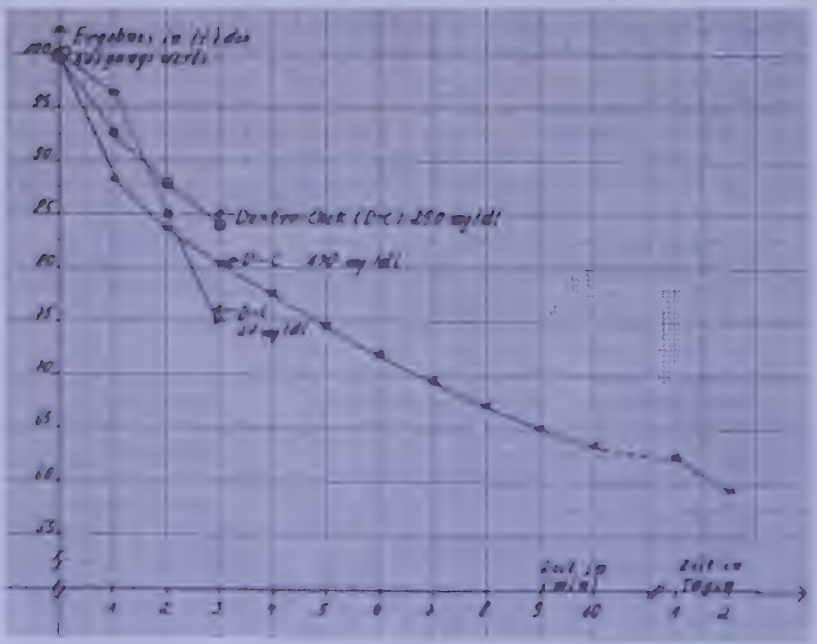
Probenmaterial: I. Dextro-Chek 20 mg/dl
II. Dextro-Chek 130 mg/dl
III. Dextro-Chek 250 mg/dl
($\bar{x}$ = Mittelwert)

	(s) nach dem ersten Ablesen	0	10	20	30	40	50	60
I.	$\bar{x}$	23,3	23,6	23,5	23,1	22,8	22,8	22,5
	Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	100	101,4	100,7	99,2	97,8	97,8	96,4
II.	$\bar{x}$	130,2	126,7	123,7	120,7	118,0	116,1	115,0
	Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	100	97,3	95,0	92,5	90,6	89,1	88,3
III.	$\bar{x}$	264,1	269,1	265,1	258,8	253,3	249,8	245,8
	Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	100	101,8	100,3	97,9	95,8	94,5	93,0

	(min) nach dem ersten Ablesen	0.	1	2	3
I.	$\bar{x}$	23,3	22,5	19,8	17,5
	Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	100	96,4	84,9	75,1
II.	$\bar{x}$	130,2	115,0	109,0	104,8
	Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	100	88,3	83,7	80,4
III.	$\bar{x}$	264,1	245,8	232,5	221,8
	Ergebnis in (%) des Ausgangswerts	100	93,0	87,8	83,9

	(min) nach dem ersten Ablesen	4	5	6	7	8	9	10
II.	$\bar{x}$	101,0	97,0	93,8	90,4	87,5	84,8	82,7
	Ergebnis in (%) des Ausgangs-werts	77,5	74,5	72,0	69,4	67,2	65,1	63,5
	(Tage) nach dem ersten Ablesen	1	2					
	$\bar{x}$	81,5	77,5					
	Ergebnis in (%) des Ausgangs-werts	62,5	59,2					


Ergebnis in (%) des
Ausgangswerts
D-C = Dextro-Check
Zeit in (s)


Dextro-Check (D-C) 250 mg/dl
Zeit in
Zeit in

h. Verfälschung des Ergebnisses durch Arbeiten mit ungewaschenen Händen ("Fruchtfingern")

Die Meßergebnisse waren folgendermaßen verteilt:

I. Arbeiten mit "Fruchtfingern":

173 - 153 - 141 - 137 - 144 mg/dl

II. Auftragen der Lösung mit vorschriftsmäßig gereinigten Fingern:

147 - 140 - 137 mg/dl

Sollwert: 130 mg/dl

D. H a e m o - G l u k o t e s t 20-800

1. Beschreibung des Teststreifens (6, 28, 75)

Haemo-Glukotest 20-800 ist ein Teststreifen zur halbquantitativen Bestimmung von Glucose im Blut. Das Testprinzip beruht auf der Glucoseoxidase/Peroxidase-Reaktion. Aufgrund dieses Testprinzips ist Haemo-Glukotest 20-800 spezifisch für D-Glucose und reagiert nicht mit anderen Zuckern wie Fructose, Galactose und Pentosen, die ebenfalls im Blut vorkommen können.

Das Testfeld besteht aus zwei Bezirken mit unterschiedlicher Empfindlichkeit für Glucose. Sämtliche Reagenzien sind in die jeweilige Kunststoffschicht dieser Testbezirke eingebettet.
Der untere, zur Griffzone weisende Teil gibt im Bereich 20-120 mg Glucose/dl gut differenzierbare Blautöne von helltürkis über mittelblau nach dunkelblau.
Der obere Teil ist besonders für den Konzentrationsbereich 120-800 mg/dl entwickelt. Man erhält hier bei Werten aus dem mittleren Bereich einen echten Farbumschlag zu beige/hellbraun, bei höheren Werten jedoch eine zunehmende Farbvertiefung von hellgrün bis zum tiefen Blau.

Das Etikett enthält die Vergleichsfarben für 20, 40, 80, 120, 180, 240, 400 und 800 mg Glucose/dl.
Die Vergleichsfarben sind jeweils auf die Teststreifencharge abgestimmt.

Wegen der Temperaturabhängigkeit der enzymatischen Reaktion sollte der Test nicht bei Temperaturen unter 18 °C und über 35 °C durchgeführt werden.

Bei Raumtemperatur sind die Teststreifen zwei Jahre lang haltbar.

2. Arbeitsvorschrift (6, 75)

- Einen Tropfen Blut auf den Testbezirk setzen.
  Blut nicht auf der Testfläche verschmieren, da sonst inhomogene Farbentwicklung.
- Nach genau einer Minute das Blut mit trockener Watte vom Testbezirk abwischen. Noch zweimal mit dem sauberen Teil der Watte nachwischen.
- Nach einer weiteren Minute Farbvergleich bei guten Lichtverhältnissen vornehmen. Bei Werten, die 240 mg/dl überschreiten, Farbe erst zwei Minuten nach dem Abwischen beurteilen.
  Reaktionsfarben, die zwischen zwei Farbblöcken liegen, können durch Interpolation erfaßt werden.

3. Untersuchungsgut und Methodik

Zur Glucosebestimmung wurde nach Einstich in die Fingerbeere zunächst der erste Blutstropfen verworfen, dann 20 µl Blut mit einer Kapillare zur Untersuchung mit der Referenzmethode Gluc-DH abgenommen und der nächste Tropfen Blut auf den Teststreifen aufgetragen.

Das weitere Vorgehen hielt sich genau an die Gebrauchsanweisung.

136 Vergleichswerte wurden gewonnen.

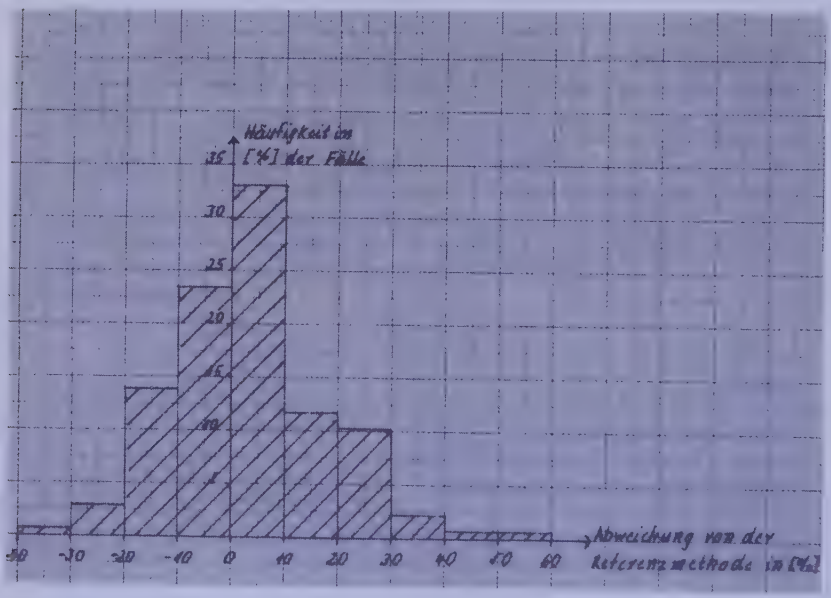
Zwischenfarben wurden durch Interpolation in Schritten von 10 mg/dl geschätzt. In einem Fall, als der Wert eher in den niederen Bereich fiel, wurde ein Zwischenschritt von 5 mg/dl gewählt.

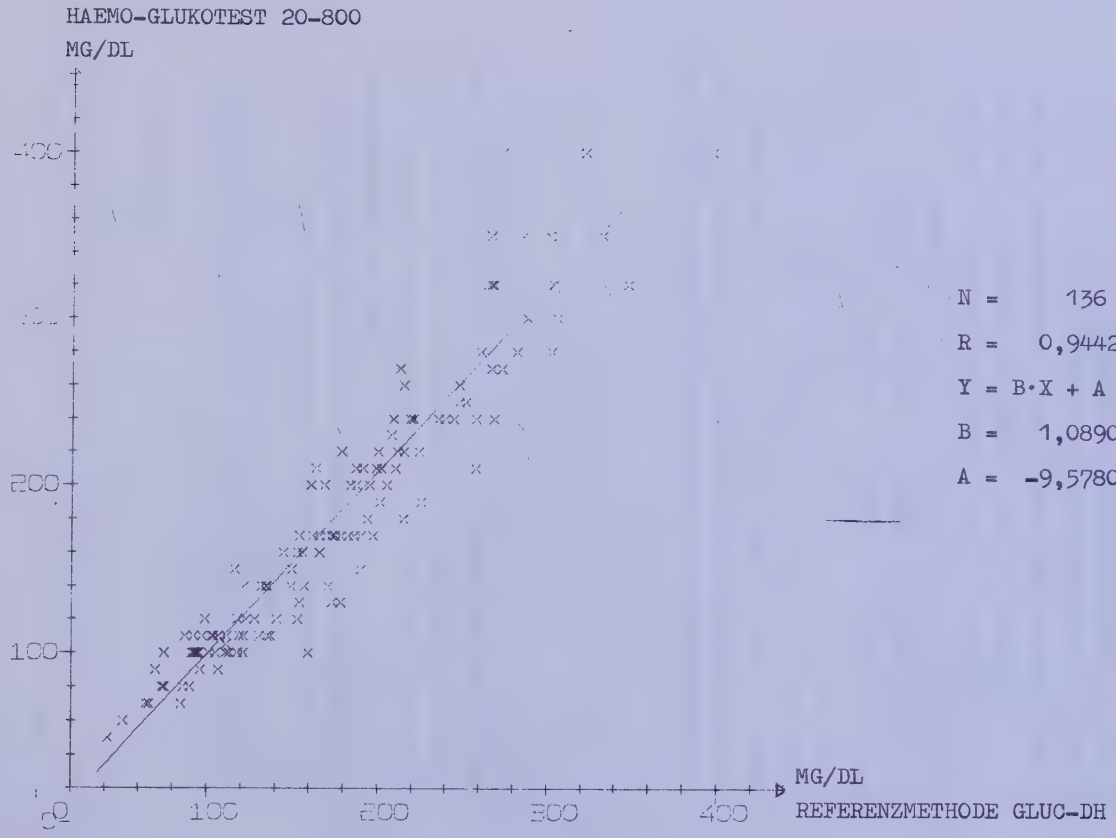
4. Ergebnisse

Die Regressionsgerade des Haemo-Glukotest 20-800 gegen die Referenzmethode Gluc-DH wurde aus den 136 Vergleichswerten mit $y = 1{,}0890\ x - 9{,}5780$ bestimmt.
Der Korrelationskoeffizient beträgt $r = 0{,}9442$.

Im Histogramm der Abweichungen sind die Klassen (-10 bis 0%) und (0 bis +10%) mit einer Häufigkeit von 23,5 und 33% am stärksten.

H i s t o g r a m m d e r A b w e i c h u n g e n
des Teststreifens H a e m o - G l u k o t e s t 20-800
von der Referenzmethode Gluc-DH





REGRESSION DES HAEMO-GLUKOTEST 20-800
GEGEN REFERENZMETHODE (GLUC-DH)

D I S K U S S I O N

A. V e r g l e i c h d e r E r g e b n i s s e

1. Präzision (65)

Die Präzision bezieht sich auf den zufälligen Fehler einer Methode, d.h. auf die Streuung von Einzelwerten um den Mittelwert bei Mehrfachbestimmungen.
Die zufälligen Fehler sind in der Regel normalverteilt, so daß sich als statistische Kenngröße die Standardabweichung (s) eignet.
Da die Standardabweichung von der Größe des Mittelwerts ($\bar{x}$) abhängt, wird die Standardabweichung in Relation zum Mittelwert gesetzt und so der Variationskoeffizient (VK) berechnet, der eine vergleichende Aussage erlaubt.

$$VK\ (\%) = \frac{s \cdot 100}{\bar{x}}$$

Als oberer Grenzwert für den Variationskoeffizienten wird für die üblichen klinisch chemischen Methoden 5% angegeben.

a. Präzision in der Serie

Glucose-meter: Nur im hohen Konzentrationsbereich ($\bar{x}$ = 256 mg/dl) ist der VK mit 4,7% zufriedenstellend, schon im Bereich um 200 mg/dl und bei allen darunterliegenden Konzentrationen wurde die 5%-Grenze überschritten. Im niedrigen Bereich war das Ergebnis ausgesprochen schlecht (VK=19,3% bei einem Mittelwert der untersuchten Proben von 23,8 mg/dl).
Unter (10) wird ein ähnlich hoher VK von 19% mitgeteilt, allerdings lag dort der Mittelwert der Bestimmungen bei 241 mg/dl.

Glucomat P: Mit einem VK von 2,85% bei einem Mittelwert von 130 mg/dl zeigte sich hier eine ausgezeichnete Präzision.
Das Resultat ist damit der Präzision des Gerätes Reflomat und der Hexokinasemethode vergleichbar (1,17, 40):

Reflomat: VK in der Serie von 1,47 bis 2,74% bei einem Glucosegehalt von etwa 100 mg/dl;
im Konzentrationsbereich um 200 mg/dl reicht der Betrag des Variationskoeffizienten von 1,64 bis 3,3%.

Die entsprechenden Variationskoeffizienten der Hexokinasemethode (international anerkannte Referenzmethode) liegen zwischen 2,28 und 4,34% im Bereich um 100 mg/dl und zwischen 1,97 und 5,5% bei einer Konzentration um 200 mg/dl.

Dextrometer: Bei einer Sollkonzentration von 20 mg/dl lag der VK mit 6,30% außerhalb des erlaubten Bereichs, bei Prüfung mittlerer und hoher Konzentrationen kam er jedoch unter die 5%-Grenze zu liegen.

b. Präzision von Tag zu Tag

Als einziges Gerät überschritt Glucose-meter, wenn auch nur geringfügig, die erlaubte 5%-Marke (VK=5,25%).
Das Ergebnis von Glucomat P war ein VK mit 3,00% ($\bar{x}$ = 146 mg/dl) und von Dextrometer ein VK mit 4,40% ($\bar{x}$ = 127 mg/dl).
Die Variationskoeffizienten der beiden letztgenannten Geräte unterscheiden sich damit nicht von den Werten der Hexokinase-Methode und des Reflomaten, die zum Vergleich angegeben werden sollen (1, 17, 40):

Reflomat: VK von 3,35 bis 4,77% im Bereich um 100 mg/dl;
VK von 2,71 bis 4,0% im Bereich um 200 mg/dl
Hexokinasemethode: VK von 3,06 bis 5,74% bei einer Konzentration um 100 mg/dl;
VK von 3,59 bis 4,85% bei einer Konzentration um 200 mg/dl

2. Richtigkeit

Die Richtigkeit ist ein Maß für den systematischen Fehler einer Methode. Sie gibt an, wie nahe der mittlere Meßwert beim wahren Wert liegt.
Als Kenngröße zur Beschreibung der Richtigkeit dient das Richtigkeitsmaß, i.e. die prozentuale Abweichung des Istwertes vom Sollwert.
Nach den Richtlinien der Bundesärztekammer darf das Richtigkeitsmaß die 10%-Marke nicht überschreiten (65).

Wie schon erwähnt, konnte für die Geräte, die mit Dextrostix arbeiten (Glucose-meter und Dextrometer), die Richtigkeit mit dem speziell auf die Streifen abgestimmten Standard Dextro-Chek überprüft werden.
Leider mußte für Glucomat auf eine derartige Richtigkeitskontrolle verzichtet werden, da die Teststreifen und die verwendeten Skalen nur auf Vollblut abgestimmt sind.

Die Ergebnisse für den Glucose-meter waren insgesamt unbefriedigend, da bei einer Sollkonzentration von 20 mg/dl überhaupt keine Anzeige erfolgte und die Werte für 40 mg/dl um 40%, für 130 mg/dl um 15% und für 250 mg/dl um 20% zu niedrig lagen.

Auch beim Dextrometer war bei einer Konzentration von 20 mg/dl die Abweichung vom Sollwert mit 22% zu hoch. Beim gleichen Gerät betrug die prozentuale Abweichung in der Konzentration 130 mg/dl nur 2% und lag auch bei 250 mg/dl mit 7% unter der 10%-Grenze.

Bei der statistischen Überprüfung der Differenzen mit dem t-Test (3) war die Abweichung der Reflektometerergebnisse vom Sollwert bis auf einen Fall (Dextrometer im Konzentrationsbereich 130 mg/dl) statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau (p=0,975).

3. Korrelation mit der Referenzmethode

Als statistisches Auswertverfahren benützt man beim Methodenvergleich üblicherweise die lineare Regressionsanalyse (43, 77, 81).
Nimmt man an, daß zwischen zwei Methoden eine lineare Abhängigkeit besteht, dann legt man eine Gerade

$$y(x) = bx + a$$

durch die Punktwolke.
Dabei stellt die Variable x die fehlerfrei vorgegebene Einflußgröße (speziell hier: Referenzmethode) und die Variable y die Zielgröße (hier: Reflektometer- bzw. Teststreifenmethode) dar.

Die zu vergleichende Methode weist gegenüber der Referenzmethode einen systematischen Fehler auf, dessen zwei Komponenten der Regressionsgeraden zu entnehmen sind.

Der y-Achsenabschnitt a ist das Maß für den "konstanten" Fehler,
die Steigung b gibt an, um wieviel Einheiten sich y(x) ändert, wenn sich x um eine Einheit ändert.

Die Regressionsgeraden stellt die optimale Ausgleichsgerade für die Wertepaare dar, bei der die Summe der Abstandsquadrate minimal wird. Dabei wird der Abstand eines Punktes (x_i,y_i) von der Geraden parallel zur y-Achse gemessen.

Wenn zwei Methoden im Mittel identische Ergebnisse liefern, erhält man die ideale Regressionsgerade mit der Gleichung $y = x$ ($a=0$, $b=1$).

Der Korrelationskoeffizient ist ein Maß für den linearen Zusammenhang zwischen x und y.
Er kann Werte von -1 bis $+1$ annehmen, wobei sich sein Betrag um so mehr dem Idealwert ± 1 nähert, je weniger die Punktwolke um die Regressionsgerade streut.

Der Übersichtlichkeit halber sind die Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten noch einmal zusammengestellt:

1. Glucose-meter 1:	y=1,0222x + 23,1176	r=0,9370
2. Glucose-meter 2:	y=1,1560x - 17,4505	r=0,9437
3. Haemo-Glukotest 20-800:	y=1,0890x - 9,5780	r=0,9442
4. Dextrometer:	y=1,1582x - 7,8374	r=0,9537
5. Glucomat P 2:	y=1,2287x - 30,3050	r=0,9717
6. Glucomat P 1:	y=1,0585x + 19,4393	r=0,9792

Alle ermittelten Korrelationskoeffizienten liegen in einem Bereich, der im allgemeinen als ausreichend genau zum Zweck der Selbstkontrolle beurteilt wird.

Der Vergleich zu den in den Literaturstellen aufgeführten Korrelationskoeffizienten ist etwas problematisch, da zum einen unterschiedliche Referenzmethoden herangezogen werden und zum andern manchmal Kapillar- und manchmal Venenblutproben Verwendung finden. Gegen dieselbe Referenzmethode findet man meist für Kapillarblut eine erheblich schlechtere Übereinstimmung als für Venenblutproben, wahrscheinlich wegen der größeren Fehlermöglichkeiten beim Abnehmen der Probe und beim Auftragen auf den Teststreifen.

Frühere Untersuchungen zum Gerät Glucose-meter berichten z.B. über Korrelationskoeffizienten von r=0,668 (88), r=0,932 (53) und r=0,96 (85).

Für das Gerät Dextrometer konnte mit Venenblutproben ein Korrelationskoeffizient von r=0,96 ermittelt werden (76).

Aus der großen Anzahl der Publikationen über die Vorgänger des Dextrometer, das Ames-Reflektometer und das Eyetone-Gerät sind hier nur ein paar wenige Ergebnisse ausgewählt, die ungefähr den Bereich abstecken, in dem die angegebenen Korrelationskoeffizienten liegen:

Ames-Reflektometer (in Klammer:Blutprobe, Referenzmethode)
- r=0,81 (39) (Kapillarblut, GOD-Perid)
- r=0,84 (55) (Kapillarblut, Reduktionsmethode)
- r=0,95 (39) (EDTA-Blut, GOD-Perid)
- r=0,98 (80) (Kapillarblut, o-Toluidin)

Eyetone
- r=0,93 (79) (Kapillarblut, GOD-Perid)
- r=0,96 (60) (Venenblut, Ferricyanid-Methode)

Bei Vergleichen verschiedener Geräte lag stets der Reflomat bezüglich der Genauigkeit an erster Stelle. Die Werte der Korrelationskoeffizienten werden mit r=0,949 (79)(Kapillarblut, GOD-Perid) und mehrheitlich mit einer Größenordnung von 0,98 (1, 17, 83)(Kapillarblut, GOD-Perid) angegeben.

Obwohl also alle Geräte befriedigende Korrelationskoeffizienten erzielten, die Ergebnissen früherer Untersuchungen zu Reflektometern entsprechen, sollte man sich nicht darüber hinwegtäuschen lassen, daß die Fehlermöglichkeiten für den Einzelwert gesehen, relativ groß sind. Die Korrelationskoeffizienten geben ja auch nur an, wie eng die Meßwerte um die Regressionsgeraden streuen und diese Gerade weicht bei den hier getesteten Geräten mehr oder weniger stark von der Ideallinie ab.

Um systematische Abweichungen besser beschreiben zu können, wurden die Ergebnisse des Direktvergleichs für jedes Gerät in drei Konzentrationsbereiche eingeordnet mit x als Wert der Referenzmethode:

1. $x \leq 100$
2. $100 < x \leq 200$
3. $x > 200$

Dann wurden die jeweiligen Mittelwerte der Referenzmethode und der Reflektometer- bzw. Teststreifenmethode errechnet. Die Differenz zwischen beiden wurde mit dem "Wilcoxon-Test für Paardifferenzen" und in drei Fällen bei augenfälligem Unterschied mit dem "Maximum-Test für Paardifferenzen" statistisch auf dem 5%-Niveau überprüft (77).

Differenz der Mittelwerte von Reflektometer-/Teststreifen-Methode und Referenzmethode in verschiedenen Konzentrationsbereichen

n : Anzahl der Werte
$\bar{y}$: Mittelwert der Reflektometer- bzw. Teststreifenmethode
$\bar{x}$: Mittelwert der Referenzmethode Gluc-DH
$\bar{y}-\bar{x}$: Differenz zwischen beiden Methoden
* : Unterschied statistisch signifikant auf dem 5%-Niveau
y,x in mg/dl

	Bereich $x \leq 100$	Bereich $100 < x \leq 200$	Bereich $x > 200$
Glucose-meter 1	n = 53 $\bar{x}$ = 81,5 $\bar{y}$ = 99,7 $\bar{y}-\bar{x}$ = 18,2*	n = 69 $\bar{x}$ = 141,3 $\bar{y}$ = 174,0 $\bar{y}-\bar{x}$ = 32,7*	n = 27 $\bar{x}$ = 265,1 $\bar{y}$ = 291,6 $\bar{y}-\bar{x}$ = 26,5*
Glucose-meter 2	n = 21 $\bar{x}$ = 81,9 $\bar{y}$ = 80,4 $\bar{y}-\bar{x}$ = -1,5	n = 49 $\bar{x}$ = 139,5 $\bar{y}$ = 140,8 $\bar{y}-\bar{x}$ = 1,3	n = 28 $\bar{x}$ = 254,7 $\bar{y}$ = 280,2 $\bar{y}-\bar{x}$ = 25,5*
Glucomat P 1	n = 21 $\bar{x}$ = 79,8 $\bar{y}$ = 108,4 $\bar{y}-\bar{x}$ = 28,6*	n = 19 $\bar{x}$ = 132,5 $\bar{y}$ = 150,4 $\bar{y}-\bar{x}$ = 17,9*	n = 10 $\bar{x}$ = 278,0 $\bar{y}$ = 321,7 $\bar{y}-\bar{x}$ = 43,7*
Glucomat P 2	n = 10 $\bar{x}$ = 82,3 $\bar{y}$ = 68,9 $\bar{y}-\bar{x}$ = -13,4*	n = 13 $\bar{x}$ = 147,2 $\bar{y}$ = 148,5 $\bar{y}-\bar{x}$ = 1,3	n = 13 $\bar{x}$ = 255,6 $\bar{y}$ = 287,4 $\bar{y}-\bar{x}$ = 31,8*
Dextrometer	n = 42 $\bar{x}$ = 80,6 $\bar{y}$ = 85,5 $\bar{y}-\bar{x}$ = 4,9*	n = 35 $\bar{x}$ = 142,6 $\bar{y}$ = 157,3 $\bar{y}-\bar{x}$ = 14,7*	n = 21 $\bar{x}$ = 250,5 $\bar{y}$ = 282,3 $\bar{y}-\bar{x}$ = 32,2*
Haemo-Glukotest 20-800	n = 23 $\bar{x}$ = 81,9 $\bar{y}$ = 90,0 $\bar{y}-\bar{x}$ = 8,1*	n = 68 $\bar{x}$ = 152,1 $\bar{y}$ = 150,4 $\bar{y}-\bar{x}$ = -1,7	n = 45 $\bar{x}$ = 259,8 $\bar{y}$ = 276,0 $\bar{y}-\bar{x}$ = 16,2*

Nur in vier von 18 Fällen war der Unterschied zwischen den beiden Methoden nicht signifikant.

Der Vergleich der Mittelwerte zeigt weiter, daß bei keinem der Geräte das Eichproblem gelöst ist.

Auch waren bei den Geräten Glucomat P und Glucose-meter, bei denen jeweils zwei Exemplare zur Verfügung standen, die Ergebnisse so unterschiedlich und so zusammenhanglos, daß keine allgemeingültigen Aussagen über das Verhalten in den einzelnen Konzentrationsbereichen möglich sind.

Beim Dextrometer scheint es eher möglich, allgemeine Feststellungen zu treffen, da jedes Gerät ja vor Inbetriebnahme mit einem standardisierten Plastikstreifen geeicht wird. Bei diesem Gerät werden die Abweichungen von der Referenzmethode mit wachsenden Blutzuckerwerten immer größer, und das nicht nur dem Absolutwert, sondern auch dem prozentualen Anteil am Vergleichsergebnis nach.

Die Farbskala des Haemo-Glukotest 20-800 wird auf die jeweilige Charge abgestimmt, so daß auch hier die Resultate auf andere Herstellungsserien übertragbar sein sollten. So wurden im niedrigen Bereich die Werte im Mittel um 8,1 mg/dl bzw. um 9,8% überschätzt, wobei bei der Ablesung es auch Schwierigkeiten bereitete, zwischen hypoglykämischen und nieder normoglykämischen Werten zu unterscheiden, zumal der Abstand zwischen den Farbblöcken mit 40 mg/dl in diesem Bereich relativ weit ist. Im mittleren Bereich von 100 bis 200 mg/dl war die Übereinstimmung sehr gut und die Differenz der Methoden nicht signifikant. Ab 200 mg/dl wurden die Werte wieder zu hoch abgelesen (durchschnittlich um 16,2 mg/dl entsprechend 6,2%).
Bei Ergebnissen von 180 mg/dl und darüber wurde manchmal eine Diskrepanz zwischen den beiden Testbezirken beobachtet, wobei der obere, für diesen Bereich geeignetere Teil, der Vergleichsskala zuzuordnen war, der untere Bezirk aber durch intensive, nicht auf der Skala abgebildete, Blautöne verwirrte.

Die Verläßlichkeit einer Methode läßt sich auch über die Verteilung der prozentualen Abweichung bewerten.

Die prozentualen Abweichungen sind für alle untersuchten Geräte und die Teststreifen tabellarisch und graphisch zusammengestellt.

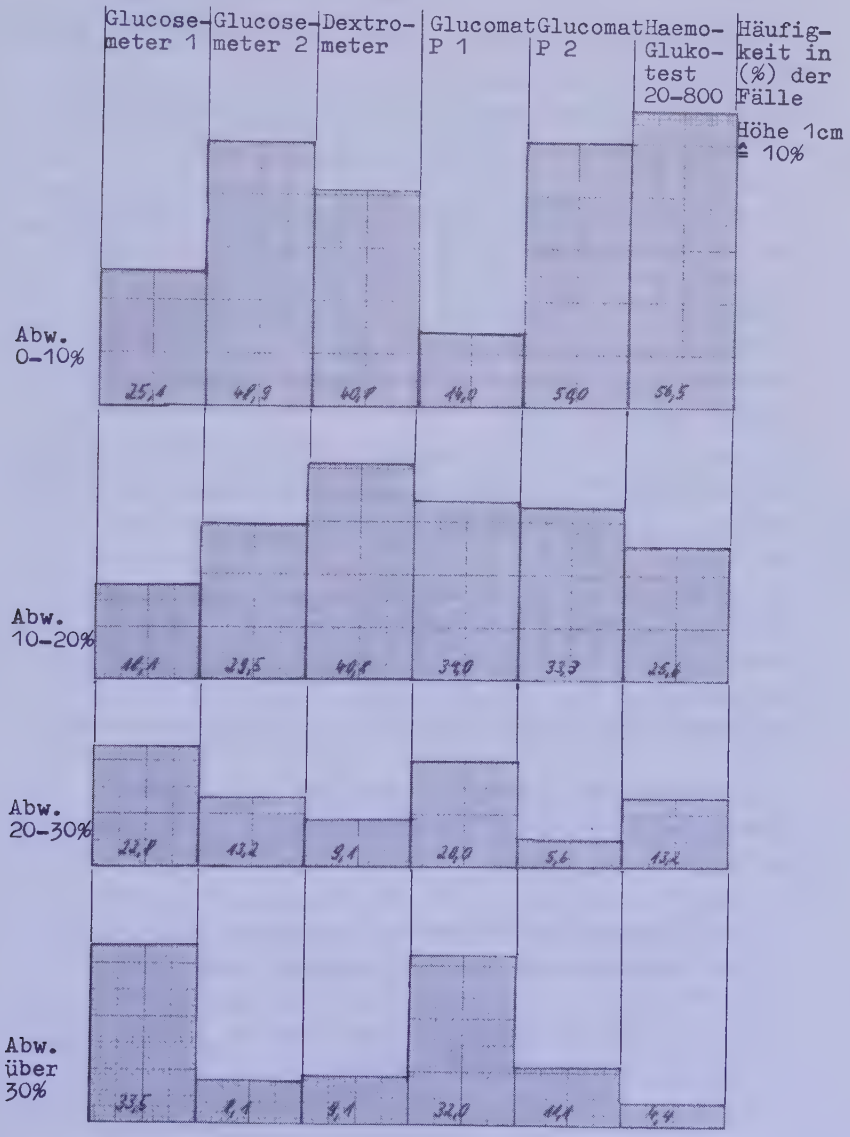
Tabelle der prozentualen Abweichungen (Abw.)

	Abw. 0-10%	Abw. 10-20%	Abw. 20-30%	Abw. über 30%
Glucose-meter 1	25,5%	18,1%	22,8%	33,5%
Glucose-meter 2	48,9%	29,5%	13,2%	8,1%
Glucomat P 1	14%	34%	20%	32%
Glucomat P 2	50%	33,3%	5,6%	11,1%
Dextrometer	40,8%	40,8%	9,1%	9,1%
Haemo-Glukotest 20-800	56,5%	25,6%	13,1%	4,4%

Prozentuale Abweichung des Dextrostix und des Haemo-Glukotest-Streifens gegenüber Autoanalyzer-ergebnissen. Literaturangabe (31).

	Abw. 0-10%	Abw. 10-20%	Abw. 20-30%	Abw. über 30%
Dextrostix	42,2%	28,7%	17,7%	11,2%
Haemo-Glukotest	53,8%	29,7%	12,5%	4,0%

Prozentuale Abweichung (Abw.) der Ergebnisse von der Referenzmethode



Bei Betrachtung der prozentualen Abweichungen erzielte Haemo-Glukotest 20-800 das günstigste Resultat.
Der Teststreifen erreichte von allen getesteten Methoden die größte Häufigkeit in der Gruppe der Abweichungen unter 10% und die kleinste bei den Abweichungen, die über 30% lagen.

Interessant ist ein Vergleich zu den Ergebnissen einer direkten Ablesung des Dextrostix und des Haemo-Glukotest (31).
Es zeigt sich, daß die Dextrostix-Ergebnisse besser als die des Glucose-meter 1 und nicht wesentlich schlechter als die des Glucose-meter 2 ausfallen.
Zahlreich frühere Untersuchungen zu Dextrostix konnten in diesem Zusammenhang nicht verwertet werden, da der Teststreifen inzwischen in einer modifizierten Ausführung vorliegt.

Der Haemo-Glukotest (69) besitzt im Gegensatz zum jetzigen Haemo-Glukotest 20-800 nur die Vergleichsfarben 60, 120, 180, 240, 400 und 800 mg/dl und einen einheitlichen Testbezirk.
Die Resultate der beiden Ausführungen stimmen bei der Genauigkeitsprüfung fast völlig überein. Der neueingeführte Haemo-Glukotest 20-800 erlaubt jedoch durch die Farbblöcke 20, 40 und 80 mg/dl zusätzlich die Erkennung und die Differenzierung von Hypoglykämien.

Abschließend ist anzumerken, daß im Hinblick auf Weiterentwicklungen vor allem eine Lösung der Eichprobleme anzustreben ist.
Vorteilhaft könnte sich auch die Möglichkeit einer einfach durchzuführenden Qualitätskontrolle bei Glucomat P und den Teststreifen erweisen, wie dies schon bei Glucose-meter und Dextrometer mit Dextro-Chek angeboten wird. Eine Qualitätskontrolle deckt Fehler beim Gerät und bei der Handhabung des Tests auf.

B. Praktikabilität

Bei allen drei getesteten Geräten ist die Handhabung einfach und leicht verständlich.

Die Meßeinheit ist für Glucomat P und für den Dextrometer mg/dl, für Glucose-meter die S.I.-Einheit mmol/l.

Mit den beiden Geräten Glucose-meter und Dextrometer, welche mit Dextrostix-Streifen arbeiten, sind Werte im Bereich von 10 bis 400 mg/dl zu bestimmen.
Der Meßbereich beim Glucomat P erstreckt sich mit den vorliegenden Teststreifen von 50 bis 350 mg/dl, seit neustem werden auch spezielle Teststreifen für den Bereich 20 bis 150 mg/dl angeboten.

Glucose-meter und Dextrometer besitzen eine digitale Anzeige, beim Glucomat P muß das Ergebnis auf der Skala abgelesen werden.

Eine Aufwärmzeit ist nur für den Dextrometer vorgeschrieben.

Dieses Gerät muß auch als einziges vor Inbetriebnahme geeicht werden.

Von den Abmessungen her ist der Glucose-meter am kleinsten (Glucose-meter 128x74x40 mm, Dextrometer 160x100x44 mm, Glucomat P 200x110x90 mm).

Glucose-meter ist von allen drei Geräten am besten auf den Gebrauch zur Selbstkontrolle abgestimmt. Vorzüge des Gerätes sind das kleine Format, die aufladbare Batterie, der Einbau in ein schlagfestes Kunststoffgehäuse, die Ablagemöglichkeit für den Teststreifen und die 60-Sekunden-Stoppuhr.

Glucomat P kann wegen seiner Größe und der Abhängigkeit vom Stromnetz nur begrenzt eingesetzt werden (z.B. zu Hause oder am Arbeitsplatz).

Dextrometer liegt in der Größe zwischen den beiden obengenannten Geräten und ist sowohl mit einem Netzteil als auch mit einem netzunabhängigen Batteriegerät zu verbinden.

Hinsichtlich der Praktikabilität ist auch die unterschiedliche Handhabung der beiden Teststreifen von Bedeutung. Während beim Pharmacia-Glucose-Test das Blut nur mit Watte abgewischt wird, muß es bei Dextrostix mit Hilfe einer Wasserflasche abgespritzt und der Testbezirk noch mit Sauggewebe trockengetupft werden, so daß hier bei einer Bestimmung außer Haus noch einiges Zubehör mitgeführt werden muß.

Der Vollständigkeit halber sei noch kurz ein neues Reflexionsphotometer, der "Glucometer" der Firma Ames vorgestellt (15, 72). Das Gerät weist gegenüber dem Dextrometer (Fa. Ames) einige Änderungen auf:

- Meßbereich 0-400 mg/dl
- etwas kleineres Format (168 x 83 x 38 mm)
- keine Aufwärmzeit
- Calibration-Chips zur Eichung im hohen und niedrigen Bereich
- nur Batterieversorgung
- eingebaute Stoppuhr

Die wichtigsten Punkte zur Praktikabilität der drei getesteten Reflektometer sind noch einmal in der beigefügten Tabelle zusammengefaßt.

Die Preise für Gerät, Teststreifen und Zubehör sind der Tabelle "Preisangebote" zu entnehmen.

	GLUCOSE-METER	GLUCOMAT P	DEXTROMETER
Meßbereich	10-400 mg/dl	grundsätzlich 50-350 mg/dl, seit neuerer Zeit Teststreifen für den Bereich 20-150 mg/dl	10-399 mg/dl
Meßeinheit Anzeige	mmol/l digitale Anzeige	mg/dl Einstellen des Zeigers der Abgleichanzeige durch Drehen des Meßkopfes. Ablesen des Ergebnisses auf der Skala	mg/dl digitale Anzeige
Zeitaufwand	1 min bis zum Ablesen	2 min bis zum Ablesen	1 min bis zum Ablesen
Aufwärmzeit	keine	keine	5 min
Kalibrierung	entfällt	entfällt	mit Eichstreifen oder unter Verwendung von Dextro-Chek-Standard-Lösung
Abmessungen	128x74x40 mm	200x110x90 mm	160x100x44 mm
Gewicht	300 g	850 g	ca. 300 g
Stromversorgung	unabhängig vom Stromnetz. Eingebaute, aufladbare Batterie	nur Netzbetrieb	Das Gerät ist mit einem Netzteil oder einem Batteriegerät zu verbinden
Besonderheiten	Eingebaute 60-Sek.-Uhr. Anzeige für Aufladung. Uhrensignal, welches an Ausschalten erinnert. Schlagfestes Gehäuse. Teststreifenhalter. Prüfstreifen zur Funktionskontrolle.	Die Meßskala ist auf jede einzelne Teststreifenpackung abgestimmt und kann entsprechend ausgewechselt werden.	Eingebaute Fehleranzeige. Kontrollstreifen zur Funktionskontrolle.

P r e i s a n g e b o t e (ohne Gewähr)

	GLUCOSE - METER	GLUCOMAT P	DEXTROMETER
Herstellung bzw. Vertrieb	Hermann Wolf GmbH.&Co.KG	Pharmacia	Miles, Sparte Ames
Reflektometer (Preisangabe ohne MWSt.)	DM 525,00	DM 485,00	DM 795,00
Teststreifen (Preisangabe ohne MWSt.)	Dextrostix DM 36,80 Einzelpackung 25 Stück DM 1626,10 Klinikpackung 48 x 25 Stück	Pharmacia-Glucose-Test 1 x 50 Teststreifen DM 63,30 2 x 50 Teststreifen DM 116,65	Dextrostix DM 36,82 Handelsform 1 x 25 DM 1626,11 Handelsform 48 x 25
Zubehör (Preisangabe ohne MWSt.)	Batterieblock 9V DM13,00 Adapter DM 4,20		Eichstreifen für Dextrometer Handelsform 1 x 3 DM 45,31 Dextro-Chek Kalibrier- und Kontroll-Lösungen, jeweils DM 17,50 -Dextro-Chek Standard, 130 mg Glukose/dl, 3x5 ml -Dextro-Chek Control, 90 mg Glukose/dl, 3x5 ml -Dextro-Chek Control, 250 mg Glukose/dl, 3x5 ml -Dextro-Chek Low Range, Standard and Control Set, 20 und 40 mg/dl, je 5 ml

C. Einflußgrößen und Störfaktoren

Die wichtigsten Faktoren, die auf ein Teststreifen- bzw. Reflektometerergebnis Einfluß nehmen können, sind im nachstehenden Schema zusammengefaßt.

1. Blutprobe
- Hämatokrit
- Plasmaproteine
- Hemmstoffe (z.B. Bilirubin, Glutathion, Harnsäure, Ascorbinsäure, Pharmaka, Hämolysehemmer)

2. Blutentnahme
z.B. Arbeiten mit "Fruchtfingern", Verwendung des 1. Tropfens nach dem Einstich, Drücken oder Massieren des Gewebes

3. Ausführung des Tests
- Beschichten (Größe des Bluttropfens, gleichmäßige Verteilung
- Kontaktzeit
- Entfernen des Probenmaterials
- Meßintervallzeit
- Temperatur
- Erfahrung

4. Teststreifen
z.B. Alter, Reaktivität, (Breite)

5. Gerät
z.B. Eichung, Ladung

Die einzelnen Faktoren sollen nun unter Berücksichtigung der entsprechenden Literaturstellen näher erläutert werden.

1. Blutprobe

a. Hämatokrit

Bei einem Hämatokritwert über 50% können bei Dextrostix und den damit arbeitenden Reflektometern in erheblichem Ausmaß Unterschätzungen vorkommen, besonders bei höheren Blutzuckerwerten (50, 51, 52).
Experimentell ist dieser Einfluß des Hämatokrits in einer Arbeit über Schnelltests (50) belegt:
Bei einer Heparinblutprobe wurde der Hämatokrit durch fortlaufende Entnahme von Plasma erhöht und der Blutzucker mit dem Ames-Reflektometer gemessen.

Hämatokrit %	0	39	44	53	60
Reflektometer-Wert in mg/dl (Mittelwert aus 3 Bestimmungen)	330	325	290	230	220

Parallel dazu wurde der Blutzucker im Plasma anhand der o-Toluidinmethode bestimmt. Er betrug 315 mg/dl.

Zwei Fallbeispiele, die unter (52) zitiert sind, sollen die Bedeutung des Hämatokrits in diesem Zusammenhang noch einmal verdeutlichen:

- Bei einem hochgradig zyanotischen Patienten im diabetischen Koma war der Ames-Reflektometer-Wert als Mittel aus vier Bestimmungen 290 mg/dl, der o-Toluidinwert dagegen 530 mg/dl.
- Bei zwei Patienten mit Polycythaemia vera (Hämatokrit 62 und 68%) und bei einem Patienten mit Asthma (Hämatokrit 54%) wurden sehr niedrige, eben noch meßbare Werte mit dem Ames-Reflektometer ermittelt, während die o-Toluidinmethode Normoglykämie erwies.

Weniger ausgeprägt scheint die Abhängigkeit des Dextrostix-/Reflektometerergebnisses vom Hämatokrit bei der physiologischen Polyglobulie des Neugeborenen zu sein.

Trotzdem wird bei einem Hämatokrit über 55% bei Neubeborenen empfohlen, das Ergebnis durch Erhöhung um 35% zu korrigieren. Auf diese Weise konnte eine gute Korrelation und eine fast ideale Regressionsgerade erreicht werden (30).

Für Reflotest (eine speziell standardisierte Form des Haemo-Glukotest) war allerdings nur eine geringfügige Abnahme des Meßwerts bei steigendem Hämatokrit nachweisbar (50), die sich bei Normoglykämie nur in geringem Umfang bemerkbar macht, aber bei zugleich erhöhtem Blutzucker und Hämatokrit von Bedeutung sein dürfte.

Erklärt wird die Rolle des Hämatokrit durch die Vorstellung, daß mit steigender Erythrozytenzahl in der Probe immer weniger Glucose in den Testbezirk gelangt.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß Vorsicht bei der Beurteilung von Reflektometerergebnissen somit vor allem bei schweren Zyanosen, Polyglobulien und Exsikkosen angebracht ist.

Bei Verwendung von Plasma und stark anämischen Blutproben ist mit zu hohen Werten zu rechnen.

b. Plasmaproteine (51)

Eine Verminderung der Plasmaproteine hat einen geringen Anstieg des Reflektometerwertes zur Folge. Die Frage, inwieweit sich die Variation bestimmter Proteine auf das Ergebnis auswirkt, ist noch ungeklärt. In dieser Hinsicht sind Fibrinogen und besonders die Mukoproteine zu erwähnen, wobei besonders letztere sich hemmend auf die enzymatische Reaktion auswirken.

c. Bilirubin

Bilirubin interferiert mit der Glucoseoxidase/Peroxidase-Reaktion, möglicherweise dadurch, daß es der Peroxidase als Substrat dient, aber auch eine Hemmung der ersten Reaktionsstufe durch einen unbekannten Mechanismus ist experimentell nachgewiesen (27).

Bei Neubeborenen konnte ab einer Bilirubinkonzentration von 10 mg/dl ein Glucosedefizit beobachtet werden, das sich proportional zum Bilirubinspiegel verhält.
Im Mittel erniedrigt sich der Glucosewert um 1 mg/dl für jede Erhöhung des Bilirubins um diesen Betrag (27).

Demgegenüber konnten andere Untersuchungen keinen Einfluß von Bilirubin auf die mit dem Reflotest-System ermittelten Werte feststellen. Der überprüfte Konzentrationsbereich reichte dabei in einer Untersuchung bis 12 mg Bilirubin/dl (12) und in einer anderen Arbeit bis 18 mg Bilirubin/dl (18).
Von Bedeutung scheint Bilirubin also hauptsächlich bei ikterischen Neugeborenen zu sein, bei denen irreführende Unterschätzungen vorkommen können (27).

d. Glutathion

Obwohl im Modellversuch ein Einfluß der reduzierend wirkenden Substanz Glutathion auf die Glucoseoxidase/Peroxidase-Methode nachgewiesen wurde (Zusatz von etwa 3 mg Glutathion/dl hatte einen um 1 mg/dl zu niedrig bestimmten Glucosewert zur Folge), ist der Störeinfluß von Glutathion in der Praxis von untergeordneter Rolle. Zum einen befindet sich Glutathion vollständig in den Erythrozyten und auf dem Teststreifen tritt keine Hämolyse ein und zum anderen wird bei Hämolyse das austretende Glutathion schnell in die oxidierte Form überführt, welche nicht mehr mit der Reaktion interferiert (18).

e. Harnsäure

Harnsäure scheint als Störfaktor von einiger Bedeutung zu sein (90). Allerdings soll sich der Einfluß erst ab einer Konzentration von 12 mg Harnsäure/dl bemerkbar machen, ab dieser Marke erniedrigt der Literaturangabe (62) zufolge jedes weitere mg Harnsäure/dl den Blutzuckerwert um 18mg/dl.

f. Kreatinin

Nach (90) übt Kreatinin auf die Methode keinen störenden Einfluß aus.

g. Ascorbinsäure

Eine Zugabe von 0,5 mg Ascorbinsäure/dl führt im Modellversuch zum Ergebnis eines um 1mg/dl erniedrigten Glucosewerts (18).
Da jedoch im Blut maximal eine Ascorbinsäurekonzentration von 1,5 mg/dl, und dies auch nur nach Infusion Vitamin-C-haltiger Lösungen, erreicht wird, bedeutet dies eine Verfälschung um höchstens 3 mg/dl.

h. Pharmaka

Bisher konnte eine signifikante Beeinflussung der Glucoseoxidase-Methode in vivo nur bei Novaminsulfon nachgewiesen werden. Hierbei fiel der Glucosewert im Durchschnitt um 5 mg/dl (91).

i. Hämolysehemmer und Antikoagulantien

Die Reflektometermethode arbeitet meist mit Kapillarblutproben. Nur bei Verwendung von Venenblut ist eine mögliche Störwirkung von Antikoagulantien zu beachten.
Die Zugabe von Natriumfluorid als Glykolysehemmer hatte bei der Reflotest-Methode eine deutliche Verfälschung der Meßwerte zur Folge (11, 13). Im Durchschnitt führte der Zusatz von je 1 mg Fluorid/ml zur Abnahme des Glucosewerts um 4-7 mg/dl, so daß z.B. bei einer Fluoridkonzentration von 10 mg/ml Serum um 50 mg/dl niedrigere Werte erhalten wurden (13).
Dies wird auf eine herabgesetzte Aktivität der Glucoseoxidase zurückgeführt (62).
Anstelle von Natriumfluorid wird die Anwendung von Natriummonojodacetat empfohlen.
Routineantikoagulantien wie Oxalat (2 mg/dl), Citrat, EDTA (10 mg/dl) und Heparinsalze stören nicht (62).

2. Blutentnahme

Kapillarblutproben können entweder aus der Fingerbeere oder aus dem Ohrläppchen, bei Säuglingen auch aus der Ferse gewonnen werden. Mögliche Fehlerquellen bei der Blutentnahme sind:

a. Arbeiten mit ungewaschenen Händen (z.B. Fruchtfinger)

Wenn Kapillarblut aus Fingern abgenommen wird, mit denen zuvor glucosehaltige Nahrungsmittel gehalten wurden, können Fehlbestimmungen mit völlig unrealistischen Werten vorkommen. Den Angaben von (41) zufolge, liegen bei normalem Blutzucker die Messungen nach Kontakt der Finger mit Zuckerlösung, Likör und Marmelade im Bereich zwischen 400 und 800 mg/dl. Das Gleiche tritt ein, wenn der Teststreifen mit Glucose-kontaminiertem Zellstoff abgetupft wird.
Anlaß für die obengenannte Untersuchung war der Fall eines Kindes mit Diabetes, bei dem die Eltern mit Teststreifen eine Hypoglykämie diagnostiziert hatten und dem Kind Glucoselösung zu trinken gaben. Trotzdem wurde das kind zunehmend schläfrig und war schließlich nicht mehr weckbar. Die Kontrolle mit Dextrostix war dann offensichtlich durch die Blutabnahme aus den mit der Glucoselösung verunreinigten Fingern total verfälscht: Zunächst lag die Messung bei 400 mg/dl, beim Wiederholen bei 200 mg/dl. Nach Einweisung in die Klinik wurde der Blutzucker dann mit 36 mg/dl bestimmt.

In unseren Versuchen konnte eine stärkere Streuung der Blutzuckerwerte festgestellt werden, wenn mit "Fruchtfingern" gearbeitet wurde. Allerdings war die Verfälschung weitaus geringer als bei der oben zitierten Untersuchung mit hochprozentigen Zuckerlösungen, welche auch einen Extremfall darstellt, während kleine Glucosemengen (z.B. durch Obst) an den Fingern sicher nichts Außergewöhnliches sind.

b. Verwendung des ersten Tropfens nach dem Einstich

Bei Untersuchung des ersten Tropfens nach dem Einstich können falsch niedrige Resultate entstehen. Darauf wird bei (6) hingewiesen und als Beispiele werden angeführt:

	1.Tropfen	2.Tropfen nach dem Einstich
Blutzuckerwert in mg/dl	94	112
	111	143
	128	156

Erklärt wird das Defizit beim ersten Tropfen durch Beimischungen von Desinfektionsmittel, Hautschweiß und Gewebsflüssigkeit.

c. Drücken oder Massieren des Gewebes

Drücken oder Massieren des Gewebes beim Versuch, einen ausreichend großen Tropfen Blut zu erhalten, kann durch Zustrom von "Gewebsflüssigkeit" aus dem interstitiellen den Glucosegehalt herabsetzen (49).

3. Ausführung des Tests

a. Beschichten

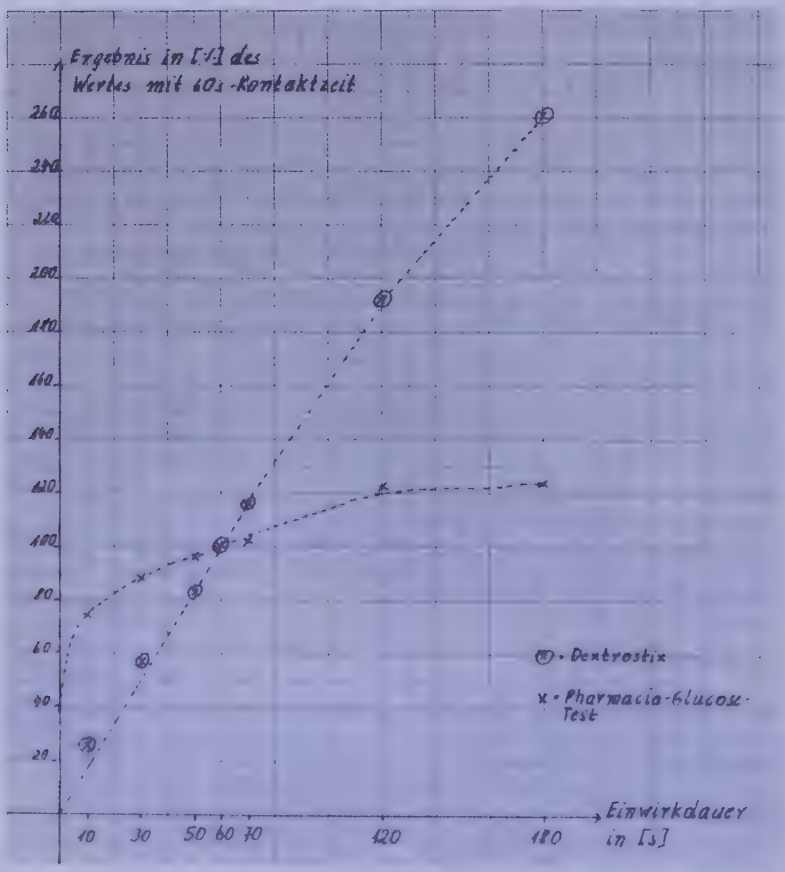
Ein dünner Blutfilm, welcher schnell eintrocknet oder nur einen Teil des Streifens bedeckt, verursacht falsch niedrige Werte (30).
Wenn die Blutprobe ungleichmäßig auf dem Testfeld verteilt wird, resultiert daraus eine fleckige Färbung und eventuell ein fehlerhaftes Testergebnis.

b. Kontaktzeit

Zur Verdeutlichung sind die Ergebnisse unserer Versuche mit Dextrostix und Pharmacia-Glucose-Test zum Einfluß der Kontaktzeit in einer Tabelle und einem Schaubild zusammengefaßt.

Einfluß der Kontaktzeit: Tabelle und Schaubild

Einwirkdauer in (s)	10	30	50	60	70	120	180
Ergebnis in (%) des Wertes mit 60s-Kontaktzeit							
DEXTROSTIX	24,8	55,8	81,5	100	116,5	192,5	259,8
PHARMACIA-GLUCOSE-TEST	74,1	88,0	96,0	100	101,7	121,2	123,5



Das Ergebnis hängt entscheidend von der genauen Einhaltung der Reaktionzeit von 60 Sekunden ab, da die enzymatische Umsetzung mit auch eine Funktion der Zeit ist (20, 30, 90). Falls Blut ein paar Sekunden länger oder kürzer als die vorgeschriebenen 60 Sekunden auf der Reaktionszone belassen wird, so hat dies eine Über- bzw. Unterschätzung zur Folge.

Unsere Versuche zeigten, daß der Einfluß der Kontaktzeit bei den Teststreifen Dextrostix und Pharmacia-Glucose-Test recht unterschiedlich ist.
Es ist anzumerken, daß diese Differenzen allein ihre Ursache in den beiden ungleichen Teststreifensystemen haben und nicht mit den verwendeten Geräten in Zusammenhang gebracht werden dürfen.

Im kritischen Bereich von zehn Sekunden vor und zehn Sekunden nach der regulären Kontaktzeit steigt bei Dextrostix der Wert in diesen zehn Sekunden um 35% (bezogen auf den 60-Sekunden-Wert), bei Pharmacia-Glucose-Test dagegen nur um 5,7%.
Bei Dextrostix scheint sich das Ergebnis in den ersten 70 Sekunden in Abhängigkeit von der Einwirkdauer in der Funktion einer Gerade zu entwickeln, die durch den Nullpunkt verläuft.
Bei Pharmacia-Glucose-Test gleicht der Graph dagegen einer Hyperbel.
Bei Dextrostix entwickelt sich also das Ergebnis linear, das bedeutet, daß nach einem Sechstel der Zeit ein Sechstel des Endergebnisses vorliegt, nach der halben Zeit die Hälfte usw..
Bei Pharmacia-Glucose-Test jedoch hat der Wert schon nach zehn Sekunden fast 75% seines Endwertes angenommen, bei Halbzeit etwa 90% und die Zuwachsrate nimmt dann mit fortlaufender Zeit immer mehr ab.

Unsere Ergebnisse für Dextrostix stimmen in etwa mit denen anderer Untersuchungen überein (99), die dort für Reflotest gefundenen Resultate entsprechen ungefähr denjenigen des Pharmacia-Glucose-Tests.

Erwähnenswert ist in diesem Zusammenhang, daß in Großbritannien seit kurzem eine Version des Glucose-meter erhältlich ist, die den Boehringer-Reflotest abliest (37, 99). Der Störeinfluß von Zeitfehlern ist bei dem modifizierten Glucose-meter im Vergleich zu den herkömmlichen Modellen deutlich geringer.

c. Entfernen des Probenmaterials

Beim Pharmacia-Glucose-Test wird das Blut mit Watte abgewischt. Beim ungenauen Arbeiten können die auf dem Teststreifen verbleibenden Blutreste das reflektometrische Ablesen stören.
Das Abspülen des Probenmaterials bei Dextrostix scheint etwas anfälliger auf Fehler zu sein. Um ein starkes Ausspülen der Farbe zu verhindern, sollte das Blut nur mittels einer Spritzflasche abgewaschen werden. Dieser Vorgang sollte auch nicht länger als zwei Sekunden dauern. Bei wiederholtem Abspülen oder bei Abspülen unter einem Wasserhahn verblaßt die Farbe rasch.
Angeblich kann die Reaktion durch fluorhaltiges und stark chloriertes Wasser gestört werden, deshalb wird empfohlen, in Gegenden mit Fluorzusatz im Wasser destilliertes Wasser zu benützen (9).

d. Meßintervallzeit

Unter der Meßintervallzeit versteht man den Zeitabstand zwischen Beendigung der Kontaktzeit und der Messung.

Für Dextrostix ist die Ablesung "sofort" nach dem Abspülen der Probe, dem Trockentupfen und dem Einlegen des Streifens in das Gerät angesetzt. Es ist offensichtlich, daß damit die Meßintervallzeit durch Unterschiede in der Arbeitsgeschwindigkeit stark variieren kann.
Beim Pharmacia-Glucose-Test ist dagegen der Zeitpunkt der Messung (eine Minute nach dem Abwischen) genau festgelegt.

Bei den unter Dextrometer beschriebenen Bestimmungen veränderte sich der Wert in den Konzentrationen 20 mg/dl und 250 mg/dl in den ersten 20 Sekunden praktisch nicht und nahm danach nur langsam ab.
In der Konzentration 130 mg/dl war der Unterschied schon deutlicher: Abnahme um mehr als 10% des Ausgangswerts in der ersten Minute.

Verwundernd ist die Tatsache, daß bei einer Versuchsreihe, die zwar mit dem Gerät Glucose-meter und mit wäßriger Glucoselösung, aber mit denselben Teststreifen durchgeführt wurde, im hohen Bereich (Mittelwert $\bar{x}$ = 257 mg/dl) im Kontrast zu den obigen Ergebnissen eine starke Abnahme um fast 15% in der ersten Minute nachzuweisen war.

Auch bei den Versuchen mit Kapillarblut war in allen Konzentrationsbereichen eine deutliche Abnahme des Meßwerts um 10-15% während einer Zeitdauer von 40 Sekunden zu verzeichnen.

Beim Pharmacia-Glucose-Test war bei einem Ausgangswert von 147 mg/dl die Abweichung nach einer Minute ungefähr 7%.

Wichtig sind ferner die Werte nach 24 und nach 48 Stunden. Bei beiden Teststreifen sind nur noch 60-70% des Ausgangswerts erhalten.
Damit ist der Vorschlag für Reflotest-Streifen (63), wonach die Patienten den Test zu Hause ausführen und die Streifen im Röhrchen ins Labor zur Messung schicken sollen, mit Dextrostix und Pharmacia-Glucose-Test nicht realisierbar.
Als Vorteile eines solchen Vorgehens gelten die Kostenersparnis und verläßlichere Ergebnisse.
Letzteres scheint nicht ganz plausibel, da das eigentliche Ablesen des Streifens als einfach auszuführendes Glied am Ende einer Reaktionskette mit vielen Fehlermöglichkeiten steht.

e. Temperatur

Wegen der Temperaturabhängigkeit der enzymatischen Reaktion sollten die Blutzuckerteststreifen nicht bei extremen Temperaturen eingesetzt werden (6, 20). Normalerweise kommt der Einfluß der Temperatur nicht zum Tragen, da ja meist Kapillarblut mit Körpertemperatur benützt wird.
Wenn der Test jedoch z.B. im Winter außer Haus oder in ungeheizten Zimmern mit offenem Fenster durchgeführt wird, könnte sich die Temperatur ungünstig auswirken (74).

f. Erfahrung

Ohne weiteres ist einsehbar, daß beim direkten Ablesen von Teststreifenergebnissen die Übung eine wichtige Rolle spielt. Aber auch von der Reflektometer-Methode wird berichtet, daß geübte Benützer bessere Ergebnisse erzielen (57). Es sollen dafür vor allem die Technik beim Auftragen und Entfernen der Probe und die richtige Zeitnahme verantwortlich sein (30).

4. Teststreifen

a. Alter

Das aufgedruckte Verfalldatum ist unbedingt zu beachten. Die Streifen können aber auch schon während der Haltbarkeitsfrist ihre volle Reaktionsfähigkeit verlieren und zwar durch Einwirkung von

- Licht
- Feuchtigkeit (z.B. durch ungenügenden Verschluß des Teststreifenröhrchens oder durch Lagerung der Streifen in anderen Behältern)
- Hitze (z.B. durch Aufbewahren im Handschuhfach des Autos, in der Nähe von Heizkörpern)
  Die Lagerungstemperatur sollte 30°C nicht überschreiten.

Beim Dextrostix zeigt eine vom Nullblock abweichende Verfärbung an, daß der Teststreifen unbrauchbar geworden ist.

Vereinzelt wurde früher über Fehldiagnosen mit veralteten Dextrostix berichtet. Es kamen sowohl Unterschätzungen (9) als auch Überschätzungen (56) vor. Als Extremfälle werden eine Schätzung eines normalen Blutzuckers im Coma diabeticum (9) und die Blutzuckerbestimmung von 250 mg/dl während einer Hypoglykämie geschildert (56).
Dies geschah zu einer Zeit, als noch keine Haltbarkeitsfrist auf dem Röhrchen angegeben wurde. Die Firma Ames hat inzwischen die Angabe einer Aufbrauchfrist eingeführt.

b. Reaktivität

In der Vergangenheit sind Zweifel an einer konstanten Reaktivität der Dextrostix-Streifen bekannt geworden (51). Die Kritik stützt sich auf das Ergebnis von Fünffach-Bestimmungen mit Dextrostix verschiedener Herkunft. Der Mittelwert der Streifen, die eine farblich unveränderte Reaktionszone hatten, reichte von 95 mg/dl (Streifen aus einer frisch gekauften Packung) bis zu 82 mg/dl (Streifen waren 1 Jahr alt). Innerhalb einer Serie war die Streuung dagegen gering.
Inwieweit dieses Problem durch die Angabe eines Verfalldatums gelöst ist, steht nicht fest; immerhin umfaßt die Haltbarkeitsfrist ja auch einen gewissen Zeitraum.

c. Breite

Die normale Breite des Dextrostix-Streifens beträgt 5 mm (20). Vereinzelt findet man allerdings Teststreifen, die in der Breite abweichen.
Bei unseren Versuchen zur Präzision in der Serie waren es drei Streifen von 100 Stück. Davon war ein Streifen zu breit und ließ sich nicht in den Dextrometer zur Messung einlegen. Bei zwei weiteren Stäbchen fiel auf, daß sie schmaler als die übrigen waren, ihre Breite lag zwischen 3 und 4 mm.

Beide Streifen wurden daraufhin mit Glucose-Standard 130 mg/dl getestet.
Ein Streifen wurde in den Dextrometer eingeführt und durch Hin- und Herschieben vom rechten bis zum linken Anschlag des Meßfeldes ließen sich die Werte 136 und 156 mg/dl erzielen.
Beim Glucose-meter waren die Werte von 2,6 bis 99,9 mmol/l (47 bis 1798 mg/dl) gestreut! Mit zu schmalen Streifen sind also katastrophale Fehlbestimmungen möglich. Da das Sichtfenster des Gerätes bei diesen schmalen Streifen nicht ganz abgedeckt ist, könnten die überhöhten Werte durch den dunklen Hintergrund gedingt sein (20).

5. Gerät

a. Eichung

Glucose-meter und Glucomat P sind fabrikgeeicht.
Bei Analyse der Regressionsgeraden zeigt sich jedoch, daß das Problem der Eichung keinenfalls gelöst ist.
Das Gerät Dextrometer muß vor jeder Inbetriebnahme geeicht werden. Die Eichung mit dem gelieferten Standardstäbchen ist einfach und geht schnell. Die Kalibrierung mit Streifen und Standard-Lösung ist möglicherweise genauer, da damit auch die Reaktivität der gerade verwendeten Teststreifen eingebracht wird. Sie ist leider risikoreicher, denn Fehler bei der Eichung werden sich in der ganzen Serie fortsetzen.
Es ist nicht sicher, ob die Einpunkt-Eichung allen Konzentrationsbereichen gerecht wird. Immerhin traten beim ersten verfügbaren Remissionsphotometer , dem Ames-Reflektometer Diskrepanzen im hohen und im niedrigen Bereich auf (38) und die Einpunkt-Eichung wurde bei der Verbesserung zum "Eyetone"-Gerät zugunsten einer Zweipunkt-Eichung zurückgenommen.
Bei dem neuesten Gerät der Firma Ames, dem Glucometer, ist im Gegensatz zu Dextrometer wieder eine Mehrpunkt-Eichung mit Hilfe von "Calibrations-Chips" eingeführt.

b. Ladung

Beim netzunabhängigen Betrieb ist auf eine ausreichende Ladung der Batterie zu achten. Bei beiden netzunabhängigen Geräten, Glucose-meter und Dextrometer, leuchtet ein rotes Warnlicht auf, wenn das Aufladen der Batterie wieder nötig ist.
Beim Glucomat scheiden Fehler infolge Schwankungen in der Stromstärke durch das Zweistrahlprinzip aus.

c. Verschmutzung des Sichtfensters bei Dextrometer

Ein Störeinfluß durch Verschmutzung des Sichtfensters konnte nur bei Dextrometer beobachtet werden, und dies durch Wassertropfen, die nach dem Abwaschen des Blutes am Streifen hafteten. Wenn Messungen in schneller Folge hintereinander durchgeführt werden, muß das Fenster eventuell abgeputzt werden.
Bei den anderen Geräten war die Teststreifenaufnahme in einigem Abstand zum optischen System eingerichtet.

d. Stoppuhr bei Glucose-meter

Beim Gerät Glucose-meter 1 gab die Stoppuhr fälschlicherweise erst nach 58 statt nach 55 Sekunden das Zeitsignal. Solche Fehler führen zu einer veränderten Kontaktzeit mit einer systematischen Verfälschung des Endergebnisses.

D. E i n s a t z von Reflektometern

Die Reflektometer waren ursprünglich für folgende Verwendungszwecke konzipiert:

1. Überwachung und Einstellung ambulanter Diabetiker beim Hausbesuch oder in der Praxis des Arztes
2. In der Notfalldiagnostik zur Erkennung und Differenzierung komatöser Zustände
3. Engmaschige Kontrollen auf Intensivstationen, während Narkose und Operation sowie während Entbindungen
4. Blutzuckerbestimmungen außerhalb der Laborzeiten
5. In der Pädiatrie zur Messung des Blutzuckerwertes ohne jede zeitliche Verzögerung bei Frühgeborenen und small-for-date-Babies, da sich in diesen Fällen eine Hypoglykämie besonders rasch entwickeln kann (18).

Bei der Anwendung auf diesen Gebieten kann gegebenenfalls eine Modifikation der Arbeitsvorschrift empfehlenswert sein:

- Falls nur Venenblutproben zur Verfügung stehen, kann alternativ zur Kapillarblutentnahme die sog. "Eintauchmethode" gewählt werden. Der Teststreifen wird hierbei 60 Sekunden lang in die Blutprobe gehalten und dann in der üblichen Weise behandelt.
  Dieses Vorgehen ist einfacher und sicherer als andere Methoden, inklusive des Auftragens mittels einer Pipette (48).
- Bei Dextrostix-Streifen ermöglicht eine Kürzung der Reaktionszeit von 60 auf 45 Sekunden für den Fall, daß nur Serum zur Verfügung steht, eine Schnellbestimmung mit Dextrostix und Reflektometer, deren Ergebnisse sehr eng mit der Referenzmethode korrelieren (32).

- Falls die Werte mit Dextrostix den Meßbereich des Reflektometers überschreiten, kann der Blutzucker annäherungsweise durch Halbieren der Einwirkdauer und Verdoppelung des Ergebnisses ermittelt werden (83).

Heute dürfte der Einsatz von Reflektometern jedoch vorrangig auf dem Gebiet der Diabetes-Selbstkontrolle liegen.
Zu diesem Zweck wurden auch die neuen Reflektometer entwickelt, die mehr am Gebrauch durch die Patienten orientiert sind.

E. Diabetes- S e l b s t k o n t r o l l e und der Stellenwert von Reflektometern und Teststreifen zur Blutzuckerbestimmung

1. Ziele der Selbstkontrolle

Die Ziele der Selbstkontrolle könnte man wie folgt überschreiben (59, 92) :

a. Hilfe für den Patienten
b. Vermeiden von akuten Gefahren und Beschwerden
c. Prophylaxe von Spätschäden
d. Information für den Arzt

zu a.: Wie kaum bei einer anderen Krankheit hängt der Therapieerfolg beim Diabetes von der aktiven Mitarbeit (Diät, Sport, Medikamente/Insulin) des Patienten ab. Es ist deshalb sinnvoll, ihn an der Kontrolle der Therapie zu beteiligen (98) .
Die Selbstkontrolle stellt eine notwendige Rückkopplung zur Behandlung dar. Es spricht einiges dafür, daß mit der Selbstkontrolle auch die Motivation wächst, eine optimale Stoffwechsellage anzustreben.
Es wird dies erreicht durch größere Krankheitseinsicht und durch besseres Verständnis, da der Einfluß verschiedener Faktoren auf die Blutzucker-(Urinzucker-)Werte offensichtlich wird. Eine Förderung der Diätdisziplin durch die selbst "erarbeiteten" Kenntnisse der Stoffwechselselbstkontrolle ist ebenfalls anzunehmen.
Die unmittelbaren Vorteile einer guten Einstellung sind für den Patienten subjektives Wohlbefinden und erhaltene Leistungsfähigkeit. Die Häufigkeit stationärer Aufenthalte kann reduziert werden.
Psychologische Studien zeigen, daß eine aktive Rolle dem Patienten hilft, Gefühle wie Hoffnungslosigkeit und Passivität zu überwinden (22) .
Die Ergebnisse der Selbstkontrolle ermöglichen dem Patienten eine Anpassung von Diät und Insulin an die jeweilige Situation und eine flexiblere Lebensführung.

zu b.: Hier ist die rechtzeitige Erkennung von beginnenden Stoffwechselentgleisungen zu nennen, wie sie z.B. bei fieberhaften Infekten und ähnlichen Erkrankungen auftreten können.

Drohende Hypoglykämien sind nur mit Hilfe einer Blutzuckeruntersuchung zu verifizieren.

zu c.: Eine möglichst gute Einstellung stellt bis jetzt die einzige Möglichkeit dar, der Entwicklung von diabetischen Spätkomplikationen entgegenzuwirken. Eine gute Einstellung kann jedoch nur durch engmaschige Kontrollen erreicht werden.

zu d.: Aufgrund der Aufzeichnungen des Patienten kann der Arzt die weiteren therapeutischen Schritte bestimmen. Solche Ergebnisse, die unter Alltagsbedingungen gewonnen werden, sind sicher aussagekräftiger als Kontrollen in mehrwöchigem Abstand und unter Bedingungen, die nicht dem üblichen Tagesablauf entsprechen (7).

Man kann die Selbstkontrolle in verschiedene Stufen einteilen (37):

1. Durchführung des Tests
2. Übersichtliche Protokollierung der Ergebnisse
3. Verstehen, was die Ergebnisse bedeuten,

   und noch wichtiger

   Lernen, welche Konsequenzen dem jeweiligen Ergebnis folgen sollen

2. Anforderungen an ein Selbstkontrollsystem

Ein ideales Selbstkontrollsystem sollte folgenden Anforderungen genügen (53, 93):

1. Test einfach, schmerzlos und von einer Person durchführbar
2. Information sofort verfügbar und verläßlich
3. Einsatzbereitschaft jederzeit und an jedem Ort
4. ausreichende Genauigkeit auch im niederen Bereich, Erkennung von Hypoglykämien
5. wirtschaftliche Vertretbarkeit
6. Ergebnisse sollten eine Beurteilung der Einstellung über einen längeren Zeitraum erlauben

Leider gibt es kein Selbstkontrollsystem, das alle aufgeführten Punkte erfüllt.

Methoden, die zuhause eigenständig angewandt werden können, sind die Urinzucker- und Blutzuckerselbstkontrolle.

Als andere Möglichkeit zur Überprüfung der Einstellung unter Alltagsbedingungen wird vorgeschlagen, mit Blut gefüllte Kapillaren (7) oder präparierte Teststreifen, z.B. Reflotest-Streifen (33), an das Labor zu schicken. Dieses Vorgehen verwirklicht die Ziele der Selbstkontrolle nur unvollständig, da der Patient für das weitere Vorgehen das Resultat zum Zeitpunkt des Testes wissen sollte und nicht ein oder zwei Tage später (42).

Der Vollständigkeit halber sei noch auf eine neue Methode der Stoffwechselkontrolle verwiesen, auf die Messung des HbA_1-Wertes, welcher die Höhe des Blutzuckers in den zurückliegenden Wochen widerspiegelt.
Die Vorteile dieser Bestimmung (93) sind Objektivität, Unabhängigkeit von der Mitarbeit des Patienten und Reduzierung der Kontrollen auf eine einmalige Untersuchung. Nachteilig ist, daß der HbA_1-Wert keine Rückschlüsse auf die Fluktuationen des Blutzuckers zuläßt und eine Erhöhung nur angibt, daß die Therapie geändert werden muß, aber nicht zeigt, wie dies zu geschehen hat.

3. Urinzuckeruntersuchung

Die Urinzuckeruntersuchung war die Grundlage der Selbstkontrolle in den letzten 50 Jahren.

Sie erlaubt die Schätzung der mittleren Blutglucosekonzentration über ein zeitliches Integral (54), während die Messung des Blutzuckers nur eine "Blitzlichtaufnahme" darstellt.
Wesentliche Vorteile der Methode sind die einfache, schnelle und schmerzlose Durchführbarkeit sowie der geringe Kostenaufwand.
Günstig ist auch, daß harnzuckerfrei eingestellte Patienten eine einfache Positiv-Negativ-Entscheidung zwischen Aglykosurie und Glykosurie treffen können.

Demgegenüber stehen die Nachteile und die Grenzen:

- Die Ergebnisse sind für die Patienten aufgrund der komplizierten Beziehung zwischen Blut- und Urinzucker oft unverständlich (96).
- Harnzuckertests geben die Blutzuckerlage nicht immer richtig wieder.
  So kann bei Blutzuckerwerten von 50 bis 400 mg/dl Aglykosurie beobachtet werden (54), und umgekehrt sind bei Blutzuckerwerten zwischen 50 und 150 mg/dl unerwartet häufig positive Urintests anzutreffen (64).
- Da jeder Urinzuckerkonzentration ein breiter Bereich von Blutglucosekonzentrationen zugeordnet werden kann, stellt ein einzelner Urinzuckerwert ein schlechtes Maß für den zugehörigen Blutzuckerwert dar (54).
- Mit Urinzuckertests können Hypoglykämien nicht erkannt werden.
- Eine pathologisch veränderte Nierenschwelle für Glucose schließt Urinzuckeranalysen als ein Mittel zur Einstellung aus.

Das gleiche gilt auch für eine sich schnell ändernde Nierenschwelle mit mangelnder Korrelation zwischen Blutzucker und Urintests, wie sie häufig bei instabilen jugendlichen Patientinnen vorzukommen scheint (61). Um ein Urinzuckerergebnis richtig beurteilen zu können, müßte eigentlich die individuelle Nierenschwelle für Glucose bekannt sein.

- Die Gefahr, daß die Analyse durch reduzierende Substanzen (z.B. Harnsäure und vor allem Ascorbinsäure) verfälscht wird, ist bei der Urinzuckeruntersuchung ausgeprägter als bei der Blutzuckerbestimmung. Zusätzlich ist die Glucoseoxidase-Peroxidase-Reaktion pH-abhängig, so daß bei stark saurem pH, z.B. bei hoher Ketonkörperkonzentration, bei manchen Streifen falsch niedrige Glucosewerte resultieren (24,46).

Über Häufigkeit und Zeitpunkt der Kontrollen gibt es keine allgemeingültigen Aussagen. Bei (98) wird folgendes vorgeschlagen:

- Bei Diabetikern, die mit Tabletten eingestellt sind, genügt täglich eine Testung morgens zwei bis vier Stunden nach dem Frühstück, weil zu dieser Zeit der Blutzucker am höchsten ist. Die Einstellung ist gut, wenn das Resultat negativ ausfällt.
- Bei sehr stabilen Diabetikern reichen zwei bis drei Untersuchungen pro Woche aus.
- Insulinpflichtigen Patienten wird eine Untersuchung des Urins viermal täglich empfohlen und zwar morgens nüchtern, vor dem Mittagessen, vor dem Abendessen und vor dem Schlafengehen.

Die zusätzliche Untersuchung des Urins auf Ketonkörper ist anzuraten

- bei Störungen des Allgemeinbefindens, wenn der Harnzucker 2% und mehr getestet wird und
- zur Aufdeckung unerkannter Hypoglykämien.

4. Blutzuckerselbstkontrolle

a. Indikationen

Die Frage, ob nun die Urinzucker- oder die Blutzuckermessung die Selbstkontrollmethode der Wahl darstelle, ist umstritten.
Es gibt jedoch Indikationen (7, 8, 45, 88), bei denen die Berechtigung der Blutzuckerkontrolle allgemein anerkannt wird:

1. Schwangerschaft
2. brittle Diabetes
3. pathologisch veränderte Nierenschwelle für Glucose
4. nach Ersteinstellung bei initial stark wechselndem Insulinbedarf
5. in kritischen Situationen (fieberhafte Infekte, Übelkeit, Erbrechen, Durchfall)
6. Neigung zu Hypoglykämien und Verdacht auf Somogyieeffekt; Schwierigkeiten beim Erkennen von Warnsymptomen
7. Abwesenheit von zuhause (z.B. Urlaub)
8. Unregelmäßiger Lebens- und Tagesrhythmus (z.B. Reisen, Schichtarbeit)
9. Teilnahme an Wochenendsport und Wettkampfsport

Manche Autoren wollen die Blutzuckerselbstkontrolle diesen ausgewählten Situationen und Patientengruppen vorbehalten und dies meist als Ergänzung und nicht als Ersatz der Urinzuckerkontrolle.

Auf der anderen Seite hat die Blutzuckerselbstkontrolle als Alternativmethode viele Befürworter gefunden und in Großbritannien hat man es sich mancherorts zum Ziel gesetzt, bis 1985 für alle insulinpflichtigen Diabetiker die Kontrolle des Urinzuckers durch die des Blutzuckers zu ersetzen und darüberhinaus letztere Methode auch auf nichtinsulinpflichtige Diabetiker auszudehnen (37).

Der entscheidende Vorteil der Blutzuckerkontrolle ist wohl, daß mit ihr auch all die Werte erfaßt werden können, die unterhalb der Nierenschwelle für Glucose liegen, die aber sehr wichtig sind, wenn man im Hinblick auf die Spätkomplikationen möglichst normoglykämische Blutglucosewerte anstrebt.
Besondere Bedeutung kommt einer genauen und eindeutigen Bestimmung des Blutzuckers bei Variation der Insulindosis zu (2, 16, 92), sei es mit den herkömmlichen Insulininjektionen oder in jüngster Zeit mit Insulindosiergeräten (Insulinpumpen).
In Einfachheit und Schnelligkeit steht die Blutzuckermethode der Urinzuckermethode nicht nach.
Im Gegensatz zur Urinzuckerkontrolle kann sie an jedem Ort und zu jeder Zeit angewandt werden und scheint sozial akzeptabler.
Allerdings sind nicht alle Patienten bereit, sich zur Blutentnahme in den Finger zu stechen.
Zu erwähnen sind auch die erheblich größeren Kosten der Blutzuckerkontrolle.

b. Erfahrungen mit der Blutzuckerselbstkontrolle

In den letzten Jahren haben sich zahlreiche Studien mit der Blutzuckerselbstkontrolle beschäftigt (z.B. 22, 35, 66, 36, 37, 84, 85, 93, 97). Die wichtigsten Ergebnisse sollen nun kurz zusammengefaßt werden:

- Sehr oft kann eine verbesserte Einstellung erreicht werden, die sich in niedrigeren mittleren Blutzuckerwerten und in geringeren Tagesschwankungen äußert.
- Obwohl zunächst befürchtet worden war, daß es unter der straffen Einstellung vermehrt zu Hypoglykämien komme, trat genau das Gegenteil ein.
  Sowohl die Häufigkeit als auch die Schwere der Hypoglykämien nahm ab.
- Eine Neurotisierung durch die vielen Messungen ist nicht zu befürchten.

Es konnte vielmehr festgestellt werden, daß sich im Laufe eines Selbstkontrollprogramms neben der Stoffwechselsituation sich auch das emotionale Wohlbefinden verbesserte.

- Da Blutzucker- und Urinzuckerwert gleichzeitig bestimmt werden können, wird die Beziehung zwischen beiden verständlicher.
- Die Ziele der Insulintherapie in Verbindung mit Diät und körperlicher Bewegung werden einsichtiger.
- Die Patienten lernen besser die Einflußgroßen auf den Blutzucker kennen, was zu größerer Motivation führen kann, da sich sofort die Effekte des Beachtens oder Nichtbeachtens der Vorschriften zeigen.
- Allein durch den Einfluß der Motivation kann manchmal nach Einführen der Blutzuckerkontrolle ohne jegliche Änderung in der Therapie eine deutlich verbesserte Einstellung erreicht werden.
  Es ist interessant, daß in dieser Hinsicht der Blutzuckerwert meist überzeugender wirkt als der Urinzuckerwert (82).
- Die Zusammenarbeit zwischen Arzt und Patient wird erleichtert.
- Die häufige Bestimmung des Blutzuckers erlaubt einfachere und genauere Auswahl der geeignetsten Therapie.
  Die Ergebnisse der Selbstkontrolle bewiesen erhebliche individuelle Unterschiede in der Reaktion auf dieselbe Insulinpräparation.
  Änderungen in der Gesamtinsulindosis waren nicht signifikant, Variationen hinsichtlich Insulintyp und Anzahl der Injektionen jedoch beträchtlich.
- Die meisten Patienten konnten motiviert werden, die Insulindosis dem jeweils gemessenen Blutzucker anzupassen.

- Doppelbestimmungen zeigen, daß die Patienten die Methode sehr sorgfältig ausüben.

Wahrscheinlich beruhen die positiven Erfahrungen auch teilweise auf der erhöhten Aufmerksamkeit und der Aufklärung, welche den Patienten während den Selbstkontrollprogrammen zuteil wurde (88).

Die Häufigkeit der Messungen ist von Einzelfall zu Einzelfall verschieden.
In der Regel wird man zur richtigen Einschätzung der Stoffwechselsituation mit vielen Bestimmungen beginnen, z.B. jeweils vor und nach den Mahlzeiten und auch nachts; am besten ist es, wenn sowohl Werk- als auch Ruhetage berücksichtigt sind.
Bei stabiler Einstellung kann man dann auf sogenannte "versetzte Tagesprofile" übergehen, bei denen jeden Tag eine oder mehrere Messungen jeweils zu verschiedenen Zeiten vorgenommen werden, so daß nach einer Woche ein vollständiges Profil vorliegt. In gewissen Zeitabständen kann man dann wieder ganze Tagesprofile einschieben.
Anders sieht es aus, wenn die Insulindosis ständig nach Blutzuckerwert variiert wird, dann sollte natürlich auch vor der Insulininjektion getestet werden.
Andere Patienten bestimmen den Blutzucker als Ergänzung zur Urinzuckerkontrolle nur in bestimmten Situationen, z.B. bei Hypoglykämien, während Infekten oder bei Abwesenheit von zuhause.

c. Gerät oder Teststreifen?

Bei Wahl der Blutzuckerselbstkontrolle stellt sich die Frage, ob Teststreifen oder zusätzlich Reflexionsphotometer eingesetzt werden sollen.

Die Berechtigung der Reflektometer wird vor allem mit der größeren Meßgenauigkeit begründet (44, 76).
In Anbetracht der relativ großen Fehlermöglichkeiten und der Eichprobleme bei den hier getesteten Reflektometern

ist dem nur bedingt zuzustimmen.
Unsere Untersuchungen zeigten, daß der Korrelationskoeffizient der Teststreifen Haemo-Glukotest 20-800 mit denen der Glucose-meter vergleichbar war und daß bei Betrachtung der prozentualen Abweichung die Streifen das beste Resultat erzielten.
Ähnlich positive Beurteilungen der Teststreifenmethode finden sich auch in den Literaturangaben (23, 25, 26, 28, 47, 88, 95, 96).

Als Vorteile der Reflektometer gegenüber den Teststreifen gelten:

1. Sie sind objektiv, d.h. Beobachterfehler und bewußte oder unbewußte Tendenzen bei der Beurteilung sind ausgeschlossen.
2. Das Ergebnis ist weniger von der Erfahrung des Untersuchers abhängig.
3. Die Ablesung wird nicht durch die Lichtquelle beeinflußt.
4. Ein Reflektometer kann auch bei Sehschwäche (z.B. Retinopathie) der Patienten eingesetzt werden.
   Allerdings ist dieser Punkt nicht überzubewerten, da selbst gewisse Defekte des Farbsehens und diabetische Retinopathie nicht signifikant die Fähigkeit beeinträchtigen, bei der direkten Beurteilung von Teststreifen die Farbunterschiede zu erkennen (29).
   Hilfreich können die Reflektometer während Hypoglykämien sein, wenn manche Patienten wegen Sehstörungen in dieser Situation die Farben auf dem Streifen nicht mehr differenzieren können.

Neben diesen objektiven Faktoren sind psychologische Faktoren von Bedeutung, Faktoren, welche sich individuell unterschiedlich auf die Motivation des Patienten und auf die Bereitschaft zur Mitarbeit auswirken:

- In der heutigen technisch orientierten Zeit üben neuentwickelte Geräte eine besondere Faszination aus, besonders beeindruckend sind bei den Reflektometern digitale Ergebnisanzeigen (obwohl Scheingenauigkeit!). Diesen Sachverhalt könnte der mehrfach zitierte Kommentar der Patienten ansprechen, "das Arbeiten mit dem Gerät mache mehr Spaß".
- Eine Anzeige des Gerätes scheint vertrauenswürdiger als ein Teststreifenergebnis, wahrscheinlich durch die Sicherheit, die ein Ergebnis in Ziffern vermittelt und durch Ausschalten der Unsicherheit bei der subjektiven Beurteilung des Farbtons. Die Unsicherheit mag sich noch verstärken, wenn die Therapie entsprechend dem Resultat variiert werden soll.
- Die Genauigkeit der Teststreifenmethode wird oft als nicht sehr hoch eingeschätzt. Daraus resultieren dann eventuell eine äußerst großzügige Handhabung der Arbeitsvorschrift und eine ungenügende Auswertung nach einer Grobeinteilung mit den Stufen hell-mittel-dunkel.
- Auch die Haltung der Umwelt kann eine gewisse Rolle spielen. Es ist denkbar, daß das Prinzip der Farbänderung auf dem Streifen dem Laien wenig einsichtig ist und daß das Hantieren mit Plastikstreifen wenig sinnvoll erscheint, während das Arbeiten mit dem Reflektometer eher als berechtigt akzeptiert werden kann. Es darf nicht vergessen werden, daß es für den Patienten wichtig ist, seiner Umwelt die Notwendigkeit der Selbstkontrolle darzustellen und daß die Resonanz der Umgebung deutlich die Einstellung zur Selbstkontrolle beeinflussen wird. Hierbei kann sich die Signalwirkung eines Gerätes eventuell positiv auswirken.
- Mit der Bereitstellung eines Gerätes ist in der Regel auch der Auftrag verbunden, nun die Möglichkeit der Blutzuckermessung auch auszunutzen. Diese Erwartungshaltung kann ein wirksamer Anreiz zur Teilnahme an der Selbstkontrolle sein.

- Ein Reflektometerergebnis steht unverrückbar fest und besitzt aus diesem Grunde Prägnanz, währenddessen bei einer direkten Ablesung es für den Beurteilenden immer noch möglich ist, Kompromisse zu schließen, die seinen Wünschen und Erwartungen entgegenkommen: Ein schlechtes Ergebnis ist dann vielleicht doch nicht so schlecht, tendiert vielleicht doch zum Farbblock des niedrigeren Wertes.
- Zu einem interessanten Schluß kommt eine Studie über die psychologischen Begleiteffekte eines Selbstkontroll-programms (21). Es wird dort angegeben, die Patienten kompensierten den Mangel an Selbstvertrauen durch wachsendes Vertrauen in den Reflektometer. Manchmal spiele es nicht einmal eine Rolle, ob das Resultat gut oder schlecht sei, die Blutzuckerbestimmung habe von sich aus eine beruhigende Wirkung.

Im Gegensatz zu den Reflektometern ist das Arbeiten mit den Teststreifen und direkter Vergleich billiger und mit weniger Aufwand verbunden.
Des weiteren besteht bei den Gerätes jederzeit die Gefahr, infolge technischer Defekte auszufallen.
Vorteilhaft ist auch, daß ein Teststreifenröhrchen bequem mitzuführen ist, was nicht für alle Geräte zutrifft.

Aufgrund der Erfahrung, daß bei Patienten, die mit der Blutzuckerselbstkontrolle noch nicht vertraut sind, die Teststreifenergebnisse nicht gut ausfallen, wird vorge-schlagen , die Blutzuckerselbstkontrolle zunächst mit Leihgeräten einzuüben (96). Später kann dann auf die Teststreifenmethode übergegangen werden.
Es ist ratsam, die entstandene Farbe nach der Messung mit dem Gerät auch noch visuell zu beurteilen, weil damit ein Lernprozeß verknüpft ist. Leider ist nur bei Dextrostix eine Farbskala angebracht, bei Pharmacia-Glucose-Test und Reflotest dagegen nur zwei Farbblöcke für Werte, die den Meßbereich des Gerätes überschreiten (400 und 800 mg/dl).

d. Schlußbemerkungen

Als Fazit läßt sich festhalten: Es gibt keine allgemeingültigen Regeln weder für die Auswahl der geeigneten Selbstkontrolle noch für Häufigkeit und Zeitpunkt der Durchführung.
Hier gilt es eine Vielfalt von Faktoren zu berücksichtigen, z.B.:

- Schwere der Erkrankung
- Alter
- Beruf
- Intelligenz
- andere Krankheiten
- Bereitschaft zur Kooperation

und mit am wichtigsten

- Entscheidung des Patienten für eine bestimmte Methode

Es wird berichtet, daß die meisten Patienten die Aussagekraft des Blutzuckerwertes höher einschätzen als die des Urinzuckers (95, 97), daß aber dies die Patienten kaum in der Wahl ihrer Selbstkontrolle beeinflußt.
Die Angaben darüber, welche Methode bevorzugt ausgewählt wird sind recht unterschiedlich. Während den Erfahrungen von (88, 95) zufolge die Urinzuckerkontrolle eindeutig favorisiert wird, berichten Studien zur Selbstkontrolle (37, 76, 84, 85) über Patienten, die von der Reflektometermethode so begeistert waren, daß bis zu 80% der Teilnehmer die Urinzuckerkontrolle zugunsten der des Blutzuckers aufgeben wollten.

Die Verläßlichkeit und Sorgfalt, mit der die Patienten die Reflektometermethode anwenden, wird in den vorliegenden Publikationen uneingeschränkt positiv beurteilt.

Dies trifft leider nicht für die Urinzuckeruntersuchung zu; bei der "Clinitest"-Methode erwies sich die Fehlerhäufigkeit als unerwartet hoch.

Bei Aglykosurie wurde von Eltern diabetischer Kinder nur in 78% der Fälle das richtige Ergebnis erhoben, es wurden sogar Werte von 2-3 g Glucose/dl geschätzt. In den anderen Konzentrationen war eine richtige Zuordnung lediglich in 32 bis 42% der Fälle gegeben (34). Eine ähnliche Untersuchung mit erwachsenen Diabetikern (78) fiel noch um einiges schlechter aus, nur 20% der Tests wurden ohne technische Fehler durchgeführt.

Diese Fakten unterstreichen, daß eine ausführliche Patientenschulung, gleich welche Methode gewählt wird, von allergrößten Wichtigkeit ist.

Abschließend sei betont, daß die Kontrolle von Blut- und Urinzucker dann am effektivsten ist, wenn sie von den entsprechenden therapeutischen Konsequenzen und von Beratung, Aufklärung und Unterstützung des Patienten begleitet wird.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Drei neuentwickelte Reflexionsphotometer zur Blutzuckerbestimmung,

1. Glucose-meter der Firma Wolf GmbH&Co.KG
   (zwei Geräte - Glucose-meter 1, 2)
2. Glucomat P der Firma Pharmacia
   (zwei Geräte - Glucomat P 1, 2)
3. Dextrometer der Firma Ames

sowie der Teststreifen Haemo-Glukotest 20-800
der Firma Boehringer
wurden auf Zuverlässigkeit der Meßwerte und Einsatzmöglichkeiten hin untersucht.

Präzision in der Serie

Nur im hohen Konzentrationsbereich (Mittelwert $\bar{x}$= 256 mg/dl) lag bei Glucose-meter der Variationskoeffizient (VK) unter der 5%-Grenze, im niedrigen Bereich ($\bar{x}$= 23,8 mg/dl) war der VK mit 19,3% sehr groß.
Demgegenüber zeigte der Glucomat P mit einem VK=2,85% bei einem Mittelwert von 130 mg/dl eine ausgezeichnete Präzision.
Der Dextrometer überschritt für eine Sollkonzentration von 20 mg/dl knapp die 5%-Grenze, kam im mittleren und hohen Bereich jedoch deutlich unter diese Grenze zu liegen.

Präzision von Tag zu Tag

Die Prüfung der Präzision von Tag zu Tag ergab beim Glucose-meter für 160 mg/dl einen VK von 5,3%, beim Dextrometer von 4,4% ($\bar{x}$= 127 mg/dl) und beim Glucomat P von 3,0% ($\bar{x}$= 146 mg/dl).

Richtigkeit

Die Richtigkeit konnte für die Geräte, die mit Dextrostix arbeiten, unter Verwendung des synthetischen Standards "Dextro-Chek" ermittelt werden.
Dabei lagen die Werte beim Glucose-meter für 40 mg/dl um 40%, für 130 md/dl um 15% und für 250 mg/dl um 20% zu niedrig.

Auch beim Dextrometer war bei einer Konzentration von 20 mg/dl die prozentuale Abweichung vom Sollwert mit 22% zu hoch. Für die Konzentration 130 mg/dl betrug die Abweichung nur 2%, für 250 mg/dl war sie 7%.
Beim Gerät Glucomat mußte auf eine derartige Richtigkeitskontrolle verzichtet werden, da die Teststreifen und die verwendeten Skalen nur auf Vollblut abgestimmt sind.

Entsprechung der Reflektometer-/Teststreifenergebnisse mit der Referenzmethode Gluc-DH (Direktvergleich mit Kapillarblut).
Ergebnisse (Regressionsgeraden und Korrelationskoeffizienten):

Glucose-meter 1:	y=1,0222x + 23,1176	r=0,9370	n=149
Glucose-meter 2:	y=1,1560x - 17,4505	r=0,9437	n= 98
Haemo-Glukotest 20-800 :	y=1,0890x - 9,5780	r=0,9442	n=136
Dextrometer :	y=1,1582x - 7,8374	r=0,9537	n= 98
Glucomat P 2 :	y=1,2287x - 30,3050	r=0,9717	n= 36
Glucomat P 1 :	y=1,0585x + 19,4392	r=0,9792	n= 50

Insgesamt läßt sich feststellen, daß alle drei Geräte Ergebnisse erzielen, wie sie allgemein als ausreichend genau zum Zweck der Selbstkontrolle beurteilt werden. Doch sollte man sich nicht darüber hinwegtäuschen lassen, daß die Fehlermöglichkeiten, für den Einzelwert gesehen, relativ groß sind.
So ist der Anteil der Ergebnisse, die vom Vergleichswert der Referenzmethode um mehr als 30% abweichen, bei Gerät 1 und 2 des Glucose-meter 33,5 und 8,1%, beim Dextrometer 9,1%, bei den Geräten Glucomat P 1 und 2 32 und 11% und beim Teststreifen Haemo-Glukotest 20-800 mit 4,4% am kleinsten.

Bei Betrachtung der Regressionsgeraden, der prozentualen Abweichungen und des Verhaltens in den verschiedenen Konzentrationsbereichen muß man feststellen, daß bei keinem der Geräte das Eichproblem zufriedenstellend gelöst ist.

Fehlerquellen, Störfaktoren

Um exakte Ergebnisse zu erreichen, muß die Arbeitsvorschrift sorgfältig eingehalten werden.
Der Einfluß von Zeitfehlern wurde in unseren Versuchen betrachtet. Fehler bei der Kontaktzeit können vor allem beim Dextrostix-Streifen von einiger Bedeutung sein.

Fehler durch Störwirkung anderer Blutbestandteile sind bei Anwendung in der Diabetes-Selbstkontrolle zu vernachlässigen. Bei der Verwendung von Teststreifen in der Notfalldiagnostik ist zu beachten, daß ein erhöhter Hämatokrit den Meßwert erheblich verfälschen kann.

Praktikabilität

Bei allen drei Geräten ist die Handhabung einfach und leicht verständlich.
Glucose-meter ist durch das kleine Format, die eingebaute Batterie, den Einbau in ein schlagfestes Gehäuse und die Stoppuhr am besten auf den Gebrauch in der Selbstkontrolle abgestimmt und eignet sich auch für die Verwendung außer Haus. Glucomat P ist wegen seiner Größe und seiner Abhängigkeit vom Stromnetz hauptsächlich für die Blutzuckerkontrolle zu Hause geeignet.
Der Dextrometer liegt in seiner Größe zwischen den beiden obengenannten Geräten und ist sowohl mit einem Netzteil als auch mit einem netzunabhängigen Batteriegerät zu verbinden.

Einsatz

Der Einsatz der neuentwickelten Geräte liegt vorrangig auf dem Gebiet der Diabetes-Selbstkontrolle.
Die Blutzuckerselbstkontrolle wird bei Vorliegen bestimmter Indikationen und als Alternative zur Urinzuckerselbstkontrolle gewählt.
Umstritten ist die Frage, ob die Reflektometermethode oder das direkte Ablesen des Teststreifens bevorzugt werden sollte.
Hinsichtlich der Genauigkeit lassen sich auch mit den Teststreifen ausgezeichnete Resultate erzielen, die denen mancher Reflektometer nicht nachstehen.

L I T E R A T U R V E R Z E I C H N I S

1. ANFT, H.W., IRMSCHER, K.: Quantitative Schnellbestimmung der Glukose in Blut und Serum.
Diagnostik 9: 10-13 (1976)

2. BARBOSA, J., MENTH, L., SCHUMACHER, G., JOHNSON, S., NAJARIAN, J.: Feasibility of blood glucose self-monitoring in unstable insulin-dependent diabetes.
Diabetes Care 3: 155-159 (1980)

3. BARNETT, R.N., YOUDEN, W.J.: A revised scheme for the comparison of quantitative methods.
Amer. J. clin. Path. 54: 454-462 (1970)

4. Beipackzettel von "Dextro-Chek" (MILES, Sparte AMES), (1978)

5. Beipackzettel von "Dextrostix" (MILES, Sparte AMES), (1977)

6. Beipackzettel von "Haemo-Glukotest 20-800" (BOEHRINGER MANNHEIM), (1979)

7. BELSER, F.G.: Eine neue Möglichkeit zur ambulanten Blutzuckerbestimmung (Glukoquantmethode im Hämolysat).
Praxis (Bern) 68: 817-820 (1979)

8. BERGER, M.: Persönliche Mitteilungen

9. BERGER, W.: Teststreifenmethoden zur Beurteilung des Blutzuckers.
Dtsch. med. Wschr. 98: 2252-2253 (1973)

10. BORTHWICK, L.J., ROSS, I.S.: Performance of blood-glucose-meters.
Lancet 1: 924 (1979)

11. BRUNTON, W.A., STEEL, J.M., PERCY-ROBB, I.W.: An assessment of a reflectance meter system for measurement of plasma or blood glucose in the clinic or side ward.
Clin. chim. Acta 75: 359-364 (1977)

12. BÜRGI, W., HOHENWALLNER, W., SOMMER, R., BANAUCH, D.: Eine schnelle und einfache Methode zur Bestimmung niedriger Blutglucose-Konzentrationen.
Dtsch. med. Wschr. 103: 1835-1839 (1978)

13. BÜRGI, W., KOLLER, P.U., VOLLMAR, J., VOGEL, P.: Erfahrungen mit reflomat zur Glucosebestimmung und Einfluß von Glykolysehemmern auf Reflotest-Glucose.
Dtsch. med. Wschr. 103: 2036-2039 (1978)

14. CAHILL, G.F., ETZWILER, D.D., FREINKEL, N.: Blood glucose control in diabetes.
Diabetes 25: 237-239 (1976)

15. CLARKE, W., MELTON, T., SACHSE, M., SCHNEIDER, J., SCHNEIDER, K., YARBOROUGH, M.: Evaluation of a new reflectance photometer for use in home blood glucose monitoring.
Diabetes 30 (Suppl.): 92 (1981)

16. DANOWSKI, T.S., SUNDER, J.H.: Jet injection of insulin during self-monitoring of blood glucose.
Diabetes Care 1: 27-33 (1978)

17. DILGER, J., LIEBICH, H.M., MAULBETSCH, R.H.: Vergleich zwischen reflektometrischer Blutglukosebestimmung mittels Reflotest-System und klinisch-chemischen Routinemethoden.
Therapiewoche 25: 5195-5201 (1975)

18. DOMINICK, H.C., HUMBEL, R., BACHMANN, K.D., BANAUCH, D., CARSTENSEN, C.A.: Reflexionsphotometrische Bestimmung geringer Blutglucosekonzentrationen bei Neugeborenen.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 39: 642-648 (1979)

19. DORCHY, H., LOEB, H.: Evaluation of a Dextrostix scale for hypoglycemia.
Helv. paediat. Acta 29: 565-573 (1974)

20. DRURY, M.I., SWEENEY, E.C., UaCONAILL, D.: Blood glucose determination by Dextrostix/Reflectance Meter System.
Irish J. med. Sci. 141: 181-186 (1972)

21. DUPUIS, A.: Assessment of the psychological factors and responses in self-managed patients.
Diabetes Care 3: 117-120 (1980)

22. DUPUIS, A., JONES, R.L., PETERSON, C.M.: Psychological effects of blood glucose self-monitoring in diabetic patients.
Psychosomatics 21: 581-591 (1980)

23. EARIS, J.E., GREENWAY, M.W., MACAULEY, M.B.: Blood glucose monitoring without a meter.
Lancet 1: 823-824 (1980)

24. ENGLHARDT, A.: Klinische Chemie und Laboratoriumsdiagnostik.
Schattauer Verlag, Stuttgart (1974)

25. FAHLEN, M., STRÖMBLAD, G., LITHNER, F.: Home monitoring of blood glucose without a photometer.
Acta endocr. (Kbh) Suppl. 238: 157-160 (1980)

26. FERGUSON, S.D., PROSSER, R.: Are reflectance meters necessary for home blood glucose monitoring? Brit. med. J. 281: 912 (1980)

27. FOX, R.E., REDSTONE, D.: Sources of error in glucose determinations in neonatal blood by glucose oxidase methods, including Dextrostix. Amer. J. clin. Path. 66: 658-666 (1976)

28. FREY, H.O., THOMAS, L., TRITSCHLER, W., BABLOK, W.: Haemo-Glukotest 20-800, ein neuer Glukose-Teststreifen. Münch. med. Wschr. 121: 1545-1546 (1979)

29. GRAHAM, K., KESSON, C.M., KENNEDY, H.B., IRELAND,J.T.: Relevance of colour vision and diabetic retinopathy to self-monitoring of blood glucose. Brit. med. J. 281: 971-972 (1980)

30. HAWORTH, J.C., DILLING, L.A., VAN WOERT, M.: Blood glucose determination in infants and children. Amer. J. Dis. Child. 123: 469-471 (1972)

31. HOFFMANN, H.H., DAWEKE, H.: Semiquantative Blutzuckerbestimmung mit Teststreifen. Med. Klin. 65: 1451-1455 (1970)

32. HORNNES, P., KÜHL, C.: Serum glucose determination with Dextrostix and the Ehetone reflectance meter. Acta med. scand. 200: 297-299 (1976)

33. HOWE-DAVIES, S., HOLMAN, R.R., PHILLIPS, M., TURNER, R.C.: Home blood sampling for plasma glucose assay in control of diabetes. Brit. med. J. 279: 596-598 (1978)

34. HÜRTER, P.: Diabetes bei Kindern und Jugendlichen. Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1977)

35. IKEDA, Y., TAJIMA, N., MINAMI, N., IDE, Y., YOKOYAMA, J., ABE, M.: Pilot study of self-measurement of blood glucose using Dextrostix-Eyetone system for juvenile-onset diabetes. Diabetologia 15: 91-93 (1978)

36. IRSIGLER, K., BALI-TAUBALD, C.: Self-monitored blood glucose: The essential biofeedback signal in the patient's effort to achieve normoglycemia. Diabetes Care 3: 163-170 (1980)

37. JUDD, S., SÖNKSEN, P.H.: Teaching diabetic patients about self-management. Diabetes Care 3: 134-139 (1980)

38. JUNKER, K., DITZEL, J.: Inaccuracy of test strips with reflectance meter in determination of high blood-sugars. Lancet 1: 815-817 (1972)

39. KATTERMANN, R., SCHLAEGER, R.: Schnellbestimmung der Blutglucose mit Dextrostix und einem neuartigen Reflektometer. Dtsch. med. Wschr. 96: 1929-1930 (1971)

40. KATTERMANN, R., NAROSKA, I.: Quantitative Schnell-bestimmung der Blutglucose mit der Reflomat-Methode. Dtsch. med. Wschr. 99: 2603-2605 (1974)

41. KINMONTH, A.-L.: Home blood glucose monitoring: a sticky artefact. Brit. med.J. (Clin.Res.) 282: 272-273 (1981)

42. KNIGHT, A.H.: Monitoring blood glucose (letter). Brit. med. J. 281: 253 (1980)

43. KOLLEGIUM BIOMATHEMATIK (Herausgeber): Biomathematik für Mediziner.
Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York, 2.Aufl. (1976)

44. KOSSOVER, M.F., KOSSOVER, J.J.: Meters or strips?
Diabetes Care 4: 333-334 (1981)

45. KROSNICK, A.: Self-management, patient compliance, and the physician.
Diabetes Care 3: 124-126 (1980)

46. KRUSE-JARRES, J.D.: Blutglucose. Klinische Chemie in Einzeldarstellungen.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1979)

47. KUBILIS, P., ROSENBLOOM, A.L.: Accurate home glucose monitoring without a meter.
Diabetes Care 3: 640-641 (1980)

48. KÜHL, C.: Dipping procedure for blood glucose determination with Dextrostix and the Eyetone reflectance meter.
Acta med. scand. 197: 467-469 (1975)

49. KÜHNAU, J.jr.: Glucosewerte bei unterschiedlicher Blutabnahme.
Dtsch. med. Wschr. 98: 124 (1973)

50. KUTTER,D.: Schnell- und Fertigtests bei der Rationalisierung im Routinelaboratorium.
Diagnostik 5: 264-268 (1972)

51. KUTTER, D.: Reflektometrische Blutzuckerbestimmung.
Diagnostik 6: 671-674 (1973)

52. KUTTER, D.: Schnelltests in der klinischen Diagnostik. Urban und Schwarzenberg, München-Berlin-Wien (1976)

53. LEIDINGER, F., JÖRGENS, V., CHANTELAU, E., BERCHTOLD, P., BERGER, M.: Blutzucker-Selbstkontrolle. Fortschr. Med. 98: 1041-1044 (1980)

54. MALONE, J.I., ROSENBLOOM, A.L., GRGIC, A., WEBER, F.T.: The role of urine sugar in diabetic management. Amer. J. Dis. Child. 130: 1324-1327 (1976)

55. MAZZAFERRI, E.L., SKILLMAN, T.G., LANESE, R.R., KELLER, M.P.: Use of test strips with colour meter to measure blood glucose. Lancet 1: 331-333 (1970)

56. McCLEAVE, D.J.: Reliability of blood sugar reagent strips. Anaesth. intens. Care 2: 256-259 (1974)

57. McCLEAVE, D.J., McD.FISHER, M.: "Dextrostix" revisited. Anaesth. intens. Care 5: 258-259 (1977)

58. MEDIZINISCHE UNIVERSITÄTSKLINIK TÜBINGEN: Merkblatt zur Blutzuckerbestimmung mit der Gluc-DH-Methode. (1978)

59. MEHNERT, H., STANDL, E.: Ärztlicher Rat für Diabetiker. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1975)

60. MIMOUNI, M., GALATZER, A., MADANES, L., LEW, E., DORON, M., LARON, Z.: Reliability of the Eyetone instrument and the Reflectance Meter in instant blood glucose determinations Israel J. Med. Sci. 14: 319-323 (1978)

61. MOFFITT, P.S.: Interpretation of glycosuria in the teenage diabetic patient. Diabetes Care 3: 112-116 (1980)

62. MORIN, L.G., PROX, J.: Single glucose oxidase-peroxidase reagent for two-minute determination of serum glucose.
Clin. Chem. 19: 959-962 (1973)

63. De NOBEL, E., VAN DEN BURGT, I., VAN'T LAAR, A.: Preservation of blood glucose strips (letter).
Lancet 2: 1365-1366 (1979)

64. OHLSEN, P., DANOWSKI, T.S., ROSENBLUM, D.H., MREIDEN, T., FISHER, E.R., SUNDER, J.H.: Discrepancies between glycosuria and home estimates of blood glucose in insulin-treated diabetes mellitus.
Diabetes Care 3: 178-183 (1980)

65. Peter, G.: Klinische Chemie. 1. Auflage, Rathgeber Verlag, München (1977)

66. PETERSON, C.M., FORHAN, S.E., JONES, R.L.: Self-management: An approach to patients with insulin-dependent diabetes mellitus.
Diabetes Care 3: 82-87 (1980)

67. PICKUP, J.C., KEEN, H., VIBERTI, G.C., WHITE, M.C., KOHNER, E.M., PARSONS, J.A., ALBERTI, K.G.M.M.: Continuous subcutaneous insulin infusion in the treatment of diabetes mellitus.
Diabetes Care 3:290-299 (1980)

68. PIRART, J.: Diabetes mellitus and its degenerative complications: A prospective study of 4400 patients observed between 1947 and 1973.
Diabetes Care 1: 168-188, 252-263 (1978)

69. Produktinformation der Fa. Boehringer Mannheim: Blutglucose-Bestimmung mit Teststreifen von Boehringer Mannheim.

70. Produktinformation der Fa. MILES, Sparte AMES: Kalibrier- und Kontroll-Lösungen für Dextrometer-, Eyetone-, Ames-Reflektometer/Dextrostix-Systeme. (1980)

71. Produktinformation der Fa. MILES, Sparte AMES: Dextrometer. Quantitative Blutzuckerbestimmung in Mikrosekunden.

72. Produktinformation der Fa. MILES, Sparte AMES: Glucometer, ein neues, modernes und vollelektronisches Meßgerät zur Blutzucker-Selbstkontrolle.

73. Produktinformation der Fa. HERMANN WOLF: Glucose-meter. Blutzucker-Schnellmeßgerät.

74. Produktinformation der Fa. PHARMACIA: Glucomat P. Blutzucker-Meßgerät zur quantitativen Schnellbestimmung von Glucose im Blut.

75. Produktinformation der Fa. BOEHRINGER MANNHEIM: Haemo-Glukotest 20-800. Teststreifen zur halbquantitativen Blutzuckerbestimmung im Bereich von 20-800 mg/100 ml.

76. RICHARDSON, P., BALAN, S., STEVENS, L., DAVIDSON,P.C.: The accuracy of home glucose monitoring performed by diabetic patients. Diabetes 30 (Suppl.): 385 (1981)

77. SACHS, L.: angewandte Statistik. 5.Auflage, Springer-Verlag, Berlin-Heidelberg-New York (1978)

78. SHENFIELD, G.M., STEEL, J.M.: Urinary glucose testing by diabetic patients. Practioner 218: 147-150 (1977)

79. SCHERNTHANER, G., ERD, W., SINZINGER, H., PENNER, E.: Vergleichende quantitative Schnellbestimmung der Blutglucose mit verschiedenen Reflektometersystemen. Wien. med. Wschr. 126: 571-574 (1976)

80. SCHÜTZ, W., MAUTE, I.: Reflektometrische Messung des Dextrostixstreifens. Med. Lab. (Stuttg.) 25: 122-127 (1972)

81. SCHULTE, H.-H.: Ein neuer Lösungsvorschlag zum Methodenvergleich in der klinischen Chemie mit einer Überprüfung am Vergleich zweier Glucosebestimmungsmethoden in Blut und Plasma. Dissertation Gießen (1977)

82. SKYLER, J.S., LASKY, I.A., SKYLER, D.L., ROBERTSON, E.G., MINTZ, D.H.: Home blood glucose monitoring as an aid in diabetes management. Diabetes Care 1: 150-157 (1978)

83. SÖNKSEN, P.H.: Home monitoring of blood glucose by diabetic patients. Acta endocr. (Kbh.) 238 Suppl.: 145-155 (1980)

84. SÖNKSEN, P.H., JUDD, S.L., LOWY, C.: Home monitoring of blood-glucose. Method for improving diabetic control. Lancet 1: 729-732 (1978)

85. SÖNKSEN, P.H., JUDD, S.L., LOWY, C.: Home monitoring of blood glucose: New approach to management of insulin-dependent diabetic patients in Great Britain. Diabetes Care 3: 100-107 (1980)

86. SOMMER, R., HERBINGER, W.: Blutzuckerbestimmung mit Reflomat. Dtsch. med. Wschr. 100: 1697-1701 (1975)

87. SPIRO, R.G.: Search for a biochemical basis of diabetic microangiopathy.
Diabetologia 12: 1-14 (1976)

88. STEEL, J.M., CRAMB, R., DUNCAN, L.J.P.: How useful are patient-operated blood glucose meters?
Practioner 224: 651-653 (1980)

89. STENO STUDY GROUP: Effect of 6 months of strict metabolic control on eye and kidney function in insulin-dependent diabetics with background retinopathy.
Lancet 1: 121-124 (1982)

90. STEWART, T.C.: Evaluation of a reagent-strip method for glucose in whole blood, as compared with a hexokinase method.
Clin. Chem. 22: 74-78 (1976)

91. SZASZ, G., HUTH, K., BUSCH, E.W.: In vivo drug interference with various glucose determinations compared with in vitro results.
Z. Klin. Chem. Klin. Biochem. 12: 256 (1974)

92. TATTERSALL, R., GALE, E.: Patient self-monitoring of blood glucose and refinements of conventional insulin treatment.
Amer. J. Med. 70: 177-182 (1981)

93. TATTERSALL, R., WALFORD, S., PEACOCK, J., GALE, E., ALLISON, S.: A critical evaluation of methods of monitoring diabetic control.
Diabetes Care 3: 150-154 (1980)

94. TCHOBROUTSKY, G.: Relation of diabetic control to development of microvascular complications.
Diabetologia 15: 143-152 (1978)

95. UNGER, H., WILLMS, B.: Blutzuckerselbstkontrolle mit einem neuen Blutzuckerteststreifen.
Dtsch. med. Wschr. 105: 566-570 (1980)

96. WALFORD, S.: Vortrag anläßlich einer internationalen Tagung in England (Nottingham Meeting on Home Blood Glucose Monitoring , März 1980)
Sonderbeilage diagnostica dialog 2/80.
Fa. Boehringer Mannheim.

97. WALFORD, S., GALE, E.A.M., ALLISON, S.P., TATTERSALL, R.B.: Self-monitoring of blood-glucose. Improvement of diabetic control.
Lancet 1: 732-735 (1978)

98. WILLMS, B.: Rundtischgespräch über die Stoffwechselselbstkontrolle des Diabetikers.
Diabetes report 2 (2) (1979). Herausgegeben von Hoechst AG und Boehringer Mannheim.

99. WORTH, R., JOHNSTON, D.G., ANDERSON, J., ALBERTI, K.G.M.M.: Performance of blood glucose strips (letter).
Lancet 2: 742 (1979)

L e b e n s l a u f

Am 19.Mai 1958 wurde ich, Christina Wintermantel, als erstes Kind des Hubert Wintermantel und der Elfriede geb. Höfler in Schwenningen/N. geboren.
Die Grundschule besuchte ich von 1965 bis 1968 in Durchhausen (Kreis Tuttlingen), anschließend das Gymnasium in Trossingen bis 1969.
Nach dem Umzug meiner Familie nach Albstadt-Ebingen im Jahre 1969 war ich auf dem dortigen Gymnasium bis zum Abitur im Mai 1977.
Mein Medizinstudium begann ich im Wintersemester 1977/78 an der Universität Tübingen.
Im August 1979 legte ich die Ärztliche Vorprüfung, im August 1980 den 1.Abschnitt und im März 1983 den 2.Abschnitt der Ärztlichen Prüfung ab.
Die Ausbildung im Rahmen des Praktischen Jahres erfolgte von April 1983 bis März 1984 am Universitätsklinikum Tübingen.
Mein Studium habe ich am 4.Mai 1984 mit dem 3. Abschnitt der Ärztlichen Prüfung abgeschlossen.